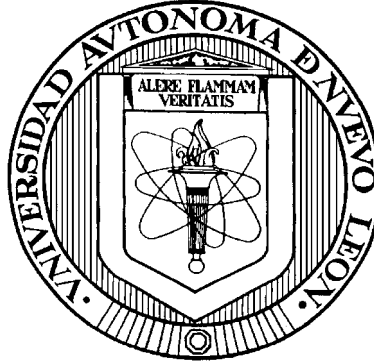


UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE MEDICINA U.A.N.L.



**HIPOSENSIBILIZACIÓN EN CONTRA DE *DERMATOPHAGOIDES*
PTERONYSSINUS MEDIANTE INMUNOTERAPIA SUBLINGUAL
(SLIT) EN PACIENTES CON RINITIS ALÉRGICA**

Por:

M.C.P. LUCÍA LEAL VILLARREAL

**Como requisito parcial para obtener el Grado de
DOCTOR EN MEDICINA.**

Marzo 2009

**HIPOSENSIBILIZACIÓN EN CONTRA DE *DERMATOPHAGOIDES*
PTERONYSSINUS MEDIANTE INMUNOTERAPIA SUBLINGUAL (SLIT) EN
PACIENTES CON RINITIS ALÉRGICA**

Aprobación de la Tesis:

Dr. Med. CARLOS EDUARDO MEDINA DE LA GARZA
Director de Tesis.

Dr. en C. MARIO CÉSAR SALINAS CARMONA
Co- Director de Tesis.

DR. JOSÉ GUADALUPE HUERTA LÓPEZ
Miembro de la Comisión de Tesis

Dr. Med. ELOY CÁRDENAS ESTRADA
Miembro de la Comisión de Tesis.

Dra. Ph. LINDA ELSA MUÑOZ ESPINOZA
Miembro de la Comisión de Tesis.

Dr. Med. DIONICIO ANGEL GALARZA DELGADO
Subdirector de Estudios de Posgrado

AGRADECIMIENTOS

Agradezco primeramente a Dios por regalarme la vida y la posibilidad de realizar éste trabajo que me ha traído tantas satisfacciones profesionales.

Agradezco en forma muy especial a mi Director de Tesis el *Dr. Med Carlos Eduardo Medina de la Garza*, Maestro en toda la extensión de la palabra, quien me proporcionó su tiempo, dedicación, su paciencia y asesoría incondicional para lograr llegar a ésta meta profesional tan importante en mi vida. Es invaluable todo el interés y apoyo que me brindó de inicio a fin de este proyecto.

Agradezco al Señor Director de las Facultad de Medicina Dr. Med Donato Saldívar Rodríguez por las facilidades y apoyo que me brindó para la continuación y terminación de ésta Tesis.

Agradezco a la *Dra. med Sandra González Díaz* Jefa del Centro Regional de Alergia donde laboro, por su apoyo para la continuación y terminación de ésta tesis.

Agradezco a mi Co-Director de Tesis el *Dr. C. Mario César Salinas Carmona*, Director de Investigación de la UANL. y Jefe del Depto. de Inmunología del Hospital Universitario de la UANL, compañero de Generación, siempre dispuesto a colaborar conmigo con su asesoría, consejos y entusiasmo

Agradezco al *Dr. Med. Eloy Cárdenas Estrada*, porque me brindó su asesoría metodológica y estadística con valiosos consejos para el procesamiento de los resultados de ésta tesis.

Agradezco al *Dr. José Huerta López* Jefe del Departamento. De Alergia del Instituto Nacional de Pediatría de la Ciudad de México D. F. que en forma muy especial me asesoró en el área de la Especialidad de Alergia e Inmunología disponiendo de su valioso tiempo para la revisión y corrección de ésta tesis, con su optimismo y buena disposición incluso para viajar para asistir a mis presentaciones desde la ciudad de México, por lo que me siento muy honrada con su participación y ayuda.

Agradezco a la *Dra. Ph.D. Linda Elsa Muñoz Espinosa* Jefa de la Unidad de Hígado del Hospital Universitario de la UANL quien me asesoró en la corrección del presente documento.

Agradezco a la Dra. Emma Bertha García Quintanilla, Coordinadora del Centro de Autoaprendizaje en Idiomas de la Facultad de Medicina de la UANL, compañera y amiga que me apoyó en la traducción de ésta tesis.

Agradezco a la Dra. med Ma. de los Angeles Castro Corona Profesora de Inmunología de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario de la UANL, por su participación desinteresada y sus valiosos consejos, durante las presentaciones.

DEDICATORIA.

La presente tesis como prácticamente todas mis actividades incluyendo las académicas y profesionales las dedico a mi esposo, pues gracias a su amor y comprensión incondicionales me ha ayudado a superar todas las dificultades que se han presentado a lo largo de mi vida profesional y por quien tengo el entusiasmo de concluir las metas que me he propuesto. Gracias.

Lo dedico también a mis hijos Marcelo, Lucía y Arturo quienes me apoyan y han marchado junto conmigo para lograr este proyecto de mi vida y que son los motores que me hacen continuar con todas mis metas profesionales y académicas. Gracias.

También quiero dedicar este trabajo a mis padres tan amados (q.e.p.d) que me dieron la vida y siempre me apoyaron y me alentaron para seguir adelante en mis estudios y en superar todas las dificultades que se han presentado en mi camino., Llevaré siempre presentes sus enseñanzas en todo lo dulce y amargo de mi vida. Gracias.

INDICE DE ABREVIATURAS

ARIA	Guía Internacional de <u>R</u> initis <u>A</u> lérgica y su <u>I</u> mpacto en el <u>A</u> sma
Cél. K	Célula asesina (Killer cel).
CMH	Complejo Mayor de Histocompatibilidad.
CPA	Célula Presentadora de antígeno.
Cel T reg	Célula T reguladora
DBPC	Estudio doble ciego placebo controlado
Der p 1	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>
EAAC	Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica
ECP	Proteína catiónica del eosinófilo.
EDN	Peroxidasa eosinofílica
FcεRI	Receptor de alta afinidad para la IgE.
FcεRII	Receptor de baja afinidad para la IgE.
FEC-GM	Factor estimulante de granulocitos y macrófagos.
GALT	Tejido linfoide asociado al Aparato Digestivo.
GMPMSA	Buenas prácticas de manufactura de la Secretaría de Salud.
IFN γ	Interferón gama.
Ig	Inmunoglobulina
IL	Interleucina
ITO-E	Inmunoterapia oral entérica.
MBP	Proteína básica mayor.
PAF	<u>F</u> actor <u>A</u> ctivador de las <u>P</u> laquetas
RA	Rinitis Alérgica
RANTES	<u>R</u> egulador de la <u>A</u> ctivación de las células <u>I</u> <u>N</u> ormales <u>E</u> xpresadas y <u>S</u> ecretadas.
SCIT	Inmunoterapia subcutánea.
SLIT	Inmunoterapia sublingual
TGF β	Factor Transformador del crecimiento beta.
TNF-α	Factor de Necrosis tumoral alfa
WHO	Organización Mundial de la Salud.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo	Página
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 Antecedentes.....	
1	
1.1.1. Rinitis alérgica	1
1.1.2 Factores desencadenantes.....	3
1.1.3. Inmunopatología	4
1.1.3.1 Sensibilización.....	5
1.1.3.2.Fase temprana.....	7
1.1.3.3 Fase tardía	8
1.1.4. Tratamiento.....	10
1.1.4.1. Tratamiento específico (SCIT).....	11
1.1.4.2. Tratamiento con(SLIT).....	16
1.2 Importancia.	24
1.3 Originalidad.....	25
1.4 Justificación	25.
2. HIPÓTESIS.....	27
3. OBJETIVOS	28
3.1. Objetivo general	28
3.2. Objetivos específicos	28
4. PACIENTES Y MÉTODOS.....	30
4.1. Sujetos.....	30
4.2. Criterios de inclusión.....	30
4.3. Criterios de exclusión.....	31
4.4. Criterios de eliminación.....	31
4.5. Pruebas cutáneas	32

4.6. IgE sérica.....	33
4.7. Eosinófilos sangre.....	33
4.8. Eosinófilos en mucosa nasal,.....	33
4.9. Análisis estadístico.....	34
4.10 Aspectos éticos.....	34
4.11. Personal Profesional.....	35
4.12. Recursos materiales	36
4.13. Financiamiento.....	36
4.14. Evaluación clínica.....	36
4.15. Evaluación de estudios de laboratorio.....	37
4.16. Tratamiento.....	38
5. RESULTADOS.....	40
5.1 Características de la población.....	40
5.2. Características de la Rinitis Alérgica.....	41
5.3. Síntomas nasales.....	45
5.3.1. Obstrucción nasal.....	45
5.3.2. Prurito nasal.....	47
5.3.3. Rinorrea.....	49
5.3.4. Estornudos.....	51
5.4. Síntomas faríngeos.....	53
5.4.1. Prurito faríngeo.....	53
5.4.2. Dolor faríngeo.....	55
5.4.3. Ardor faríngeo	57
5.4.4. Rinorrea posterior.....	59
5.5. Síntomas oculares	61
5.5.1. Hiperemia ocular.....	61
5.5.2. Ardor ocular.....	63
5.5.3. Prurito ocular	65
5.5.4. Epífora	67
5.6. Medicación sintomática.....	69
5.7. Pruebas cutáneas.....	70
5.8. Eosinófilos en mucosa nasal.....	70
5.9. Eosinofilia en sangre.....	73
5.10. Niveles de IgE total.....	75
5.11 IgE específica Der p 1.....	75
6. DISCUSIÓN	76
7. CONCLUSIONES.	85.
8. BIBLIOGRAFÍA.	87.

9. APÉNDICES.	96
A. Carta de consentimiento.....	97
B. Hoja de pruebas cutáneas.....	98
C. Interpretación de las pruebas cutáneas.....	99
D. Citología nasal y su interpretación.....	100
E. Diario de síntomas y su interpretación.....	101
F. Formato de programación de estudios	103
G. Formato para los resultados de los estudios.....	104
H. Formato de la hoja de evolución de cada visita.....	105
 RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO	 107

LISTA DE TABLAS

Tabla	Página
1. Características demográficas.....	40
2. Concentrado de los cambios ocurridos en la sintomatología después de 6 meses de tratamiento con SLIT.....	43
3. Resumen de cambios en los síntomas nasales.....	44
4. Resumen de cambios en los síntomas faríngeos	44.
5. Resumen de cambios en los síntomas oculares.....	44.
6. Cambios en la severidad del síntoma obstrucción nasal después de SLIT.....	46
7. Cambios en la severidad del síntoma prurito nasal después de SLIT.....	48
8. Cambios en la intensidad del síntoma rinorrea después De SLIT	50
9. Cambios en la intensidad del síntoma estornudos después de SLIT.....	52
10. Cambios en la intensidad del síntoma prurito faríngeo Después de SLIT.....	54
11. Cambios en la intensidad del síntoma dolor faríngeo Después de SLIT.....	56

12. Cambios en la intensidad del síntoma ardor faríngeo Después de SLIT.....	58
13. Cambios en la intensidad del síntoma rinorrea posterior Después de SLIT.....	60
14. Cambios en la intensidad del síntoma hiperemia ocular Después de SLIT.....	62
15. Cambios en la intensidad del síntoma ardor ocular Después de SLIT.....	64
16. Cambios en la intensidad del síntoma prurito ocular Después de SLIT.....	66
17. Cambios en la intensidad del síntoma epífora Después de SLIT.....	68
18. Cambios en el uso de medicación sintomática Después de SLIT.....	69
19. Cambios en la positividad de las pruebas cutáneas Después de SLIT.....	71
20. Cambios en el grado de positividad de las pruebas cutáneas Después de SLIT.....	72
21. Cambio en la eosinofilia de la mucosa nasal Después de SLIT.....	73
22. Cambios en la eosinofilia en sangre periférica después de SLIT.....	74
23. Determinación inicial de Ig E en los pacientes estudiados.....	75

LISTA DE FIGURAS

1.	Cambios en obstrucción nasal después de SLIT.....	46
2.	Cambios en Prurito nasal después de SLIT	48
3.	Cambios en la Rinorrea después de SLIT	50
4.	Cambios en los estornudos después de SLIT	52
5.	Cambios en el prurito faríngeo después de SLIT	54
6.	Cambios en el dolor faríngeo después de SLIT	56
7.	Cambios en el ardor faríngeo después de SLIT	58.
8.	Cambios en la rinorrea posterior después de SLIT	60
9.	Cambios en la hiperemia ocular después de SLIT	62
10.	Cambios en el ardor ocular después de SLIT	64
11.	Cambios en el prurito ocular después de SLIT	66
12.	Cambios en la epífora después de SLIT	68
13.	Cambios en el uso de medicación sintomática después de SLIT.....	69
14.	Cambios en las pruebas cutáneas después de SLIT	71

15. Cambios en la eosinofilia de mucosa nasal después de SLIT..... 73

16. Cambios en la eosinofilia de mucosa nasal después de SLIT 74

RESUMEN

Lucía Leal Villarreal.

Fecha de obtención del grado: 27/03/09

Universidad Autónoma de Nuevo León.

Facultad de Medicina

Título del estudio: HIPOSENSIBILIZACIÓN EN CONTRA DE
DERMATOPHAGOIDES PTERONYSSINUS MEDIANTE
INMUNOTERAPIA SUBLINGUAL (SLIT) EN PACIENTES
CON RINITIS ALÉRGICA.

Numero de paginas: 106

Candidata al Grado de
Doctora en Medicina.

Área de estudio: Ciencias de la Salud.

Propósito y Método del Estudio: Hay pocos estudios placebo-controlados elaborados en Latinoamérica con inmunoterapia sublingual (SLIT) para el tratamiento de la Rinitis alérgica, mientras los esquemas de tratamiento todavía son inciertos.

El objetivo de este estudio es el de detectar la mejoría en los síntomas nasales, faríngeos y oculares con tratamiento de inmunoterapia sublingual (SLIT) a *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p 1) Comparado con placebo en pacientes mexicanos con rinitis alérgica.

Este es un estudio prospectivo, doble ciego placebo-controlado randomizado en 32 pacientes con rinitis alérgica crónica moderada-severa; 16 fueron tratados con SLIT y 16 con placebo por 6 meses, con una dosis acumulativa de 54.6 µg. Fueron monitorizados los síntomas nasales, faríngeos y oculares, usando un diario de síntomas para evaluar el grado de mejoría, reducción en el uso de medicación, número de eosinófilos en sangre y mucosa nasal y disminución de la reactividad cutánea.

Contribuciones y Conclusiones: Hubo una disminución significativa en la sintomatología y en el uso de medicación sintomática en el 85% en el grupo tratado con SLIT. En el grupo con placebo 24% mejoraron y 76% empeoraron; 94% de los pacientes con SLIT requirieron menos medicación comparado con el grupo placebo, donde solo 20% redujo el uso de medicamentos. Hubo una reducción en la reactividad cutánea al Der p 1 en el 50% de los pacientes con SLIT, mientras que el grupo de placebo no redujo su reactividad cutánea. No se observaron reacciones adversas y hubo una adherencia al tratamiento de 100%..

Con los resultados obtenidos concluimos que un esquema de 6 meses con baja dosis de SLIT con alérgeno Der p 1 tiene una reducción significativa en todos los síntomas nasales, faríngeos y oculares, hay reducción en el uso de medicación sintomática significativa, hay buena tolerancia al tratamiento sin reacciones adversas, con reducción de la reactividad cutánea y de los niveles de eosinófilos en sangre y mucosa nasal, por lo que se considera un tratamiento específico seguro y eficaz en la rinitis alérgica.

FIRMA DEL DIRECTOR DE TESIS

Dr. en Med. Carlos Eduardo. Medina de la Garza

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN

1.1. Antecedentes generales.

1.1.1. Rinitis alérgica.

La rinitis alérgica (RA) es definida clínicamente como un padecimiento inflamatorio de la nariz, caracterizado por síntomas nasales que incluyen rinorrea anterior y posterior, estornudos, obstrucción nasal y/o prurito nasal. Estos síntomas ocurren durante dos o más días consecutivos por más de una hora diaria la mayoría de los días. Es la forma más común de rinitis no infecciosa y está asociada a respuesta inmune mediada por IgE contra alérgenos y frecuentemente asociada a síntomas oculares. (Bousquet 2008, Wallace 2008).

Del 20 al 25% de la población mundial padece alguna forma de enfermedad alérgica y de éstas la rinitis alérgica es considerada la enfermedad inmunológica más común. La padecen entre 20 y 40 millones de personas, es decir entre 9 y 24% de la población adulta y 42 % de la población infantil en los EEUU y 400 millones de personas en el mundo (Borish 2003, Pawankar2008). Se clasifica en “intermitente” y “persistente” según su duración y “leve”,

“moderada-severa”, según su intensidad (Bousquet 2008).

La Rinitis alérgica se clasifica también en estacional y perenne, según la época del año en que aparecen los síntomas y su relación con los alérgenos que los provocan. (Wallace 2008)

Hay diferentes tipos de rinitis tanto en niños como en adultos. Aproximadamente la mitad de éstas son causados por atopia. El 50% de los casos de rinitis crónica se clasifican como rinitis no alérgica. Cuando se comprueba que los síntomas son estacionales, inducidos por pólenes se le puede llamar rinitis alérgica estacional (Johanssen 2004).

El impacto socioeconómico de esta enfermedad es elevado y probablemente superior a las estimaciones hechas. Se calcula que el costo médico directo por la Rinitis alérgica en los EEUU por año es de 3.400 millones de dólares, de los cuales el 46.6% se atribuye al costo de las prescripciones médicas y el 51.9% a visitas al médico (Law 2003, Dalal 2008).

El asma y la rinitis alérgica frecuentemente coexisten en un mismo paciente debido a la interacción que hay entre las vías respiratorias superiores e inferiores, conociéndose ésta situación con la frase “una misma vía, una misma enfermedad”. (Braunsthäl 2005, Togias 2003).

El 80% de los pacientes con asma reportan síntomas de rinitis alérgica y en éstos pacientes es común que la rinitis alérgica preceda a la aparición de síntomas de asma por lo que la rinitis alérgica se considera un factor de riesgo para desarrollar asma. En el caso de los pacientes con diagnóstico de Rinitis alérgica el 19% a 38% tienen el riesgo de desarrollar asma (Leynaert 2000).

El 11% de los casos de rinitis alérgica son del tipo leve- intermitente; el 8% son del tipo leve persistente; un 35% son del tipo moderada-severa intermitente y 46% son moderada- severa persistente (Bousquet 2006).

Se estima entonces que el 20% de los casos de rinitis alérgica son de tipo intermitente; 40% son de tipo persistente y 40% de los casos son mixtas. Estas cifras revelan que la RA, a diferencia de la creencia popular, no es una enfermedad trivial y poco frecuente (Skoner 2001).

Lo mencionado anteriormente coincide con el concepto de que la enfermedad alérgica es una enfermedad sistémica, con múltiples manifestaciones, partiendo de un mismo origen inmunológico (Arana 2005).

Además del asma bronquial se asocian frecuentemente otras comorbilidades como la sinusitis, infecciones de vías respiratorias, poliposis nasal, otitis media serosa, faringitis y conjuntivitis, por mencionar algunas (Skoner 2000).

En la actualidad la RA es considerada un padecimiento que afecta de manera directa y significativa la calidad de vida de los niños y los adultos que la padecen, en especial en su forma crónica aunado a las comorbilidades que la acompañan (Juniper1997, Stuck 2004, Meltzer 2001).

1.1.2. Factores desencadenantes de la rinitis alérgica (RA)

La naturaleza atópica de la RA es mostrada por la periodicidad de la sintomatología y por las características de la predisposición genética y exposiciones ambientales que la condicionan (Bousquet 2008, Arana 2005).

El patrón de la enfermedad está determinado por la gama de alérgenos ante los cuales el paciente tiene hipersensibilidad. Los alérgenos involucrados con

mayor frecuencia en la producción de la RA son los llamados aeroalergenos, entre los cuales encontramos antígenos incluidos en el polvo de casa como lo son el ácaro *Dermatophagoides spp.* y antígenos de la cucaracha (*Periplaneta americana* y *Blatella germanica*) además de los pólenes y los hongos atmosféricos (Bousquet 2008, Arlian 2001, Hales 2006).

Los síntomas de rinitis intermitente se exacerban en la primavera y otoño de cada año (hemisferio norte) ya que son causados básicamente por la exposición en lugares abiertos, a pólenes propios de alguna estación del año en particular. Por otra parte, la rinitis alérgica persistente es resultado de la exposición a aeroalergenos presentes en el medio ambiente durante todo el año, en especial en lugares cerrados (Polvo de casa, cucaracha, etc). Al ocurrir la exposición en lugares de vivienda o trabajo, el contacto con el alergeno puede ser constante (Platts-Mills 1987, Druce 1998).

1.1.3. Inmunopatología de la Rinitis alérgica: sensibilización y dinámica de los mecanismos efectorios.

La patofisiología de la rinitis alérgica es compleja, hay un importante componente genético y además una fuerte influencia del medio ambiente, de tal forma que la expresión fenotípica depende de éstos dos factores principales (Romagnani 2004, Christadoupoulus 2000).

Existen varias etapas durante la respuesta de hipersensibilidad inmediata las cuales son:

A) Sensibilización.

B) Fase temprana de la inflamación (Togias 2000).

C) Fase de reclutamiento celular y fase tardía (Bochner 2004).

D) Acción celular de los eosinófilos y citocinas en el proceso inflamatorio (Novak 2003, Busse 2001).

1.1.3.1. Sensibilización:

La mucosa respiratoria está expuesta a alérgenos como pólenes, ácaros, epitelios de animales y otras proteínas. Estos antígenos son depositados en la mucosa y procesados por las células de Langerhans, las cuales actúan como células presentadoras del antígeno (CPA) además de otras células como las células dendríticas (Dykewics 2003).

Los antígenos son desdoblados proteolíticamente en péptidos de 7 a 14 aminoácidos, los cuales se unen a los sitios de reconocimiento antigénico de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) clase II (HLA-DR, DP, DQ) en la superficie de la CPA.

El tipo polimórfico de estas moléculas, expresado particularmente por cada individuo, y la afinidad de éstas por los péptidos antigénicos, contribuyen a la “decisión” del sistema inmune de desarrollar o no una respuesta inmunológica hacia la proteína específica (Bousquet 2008).

Las CPA circulan por adenoides y amígdalas así como por ganglios linfáticos regionales, llevando estos epítopes antigénicos al tejido linfoide secundario. El antígeno es presentado a los linfocitos Th0, los cuales reconocen los péptidos antigénicos presentados por las moléculas clase II del CMH localizados en la superficie de las CPA. De esta manera, se efectúa el contacto simultáneo entre la molécula clase II del MHC y la molécula CD4, así como entre las

molécula CD28 y B7, junto con señales proporcionadas por citocinas (Baraniuk 1997).

En el individuo con diátesis atópica, esta combinación de factores inducen a las células Th0 a diferenciarse en linfocitos Th2. Las células Th2 liberan su combinación característica de citocinas (IL-3, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 y FEC-GM (factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos). Estas sustancias pueden mantener el ambiente pro-atópico local. Además pueden inducir a los linfocitos B a diferenciarse en células plasmáticas productoras de IgE e inhibir una respuesta inmune competitiva, como lo es el desarrollo de la respuesta de linfocitos Th1 (Borish 2003^{1,2}).

El linfocito B, reconoce al alérgeno y recibe señales apropiadas del ligando CD40, además del estímulo de las interleucinas IL-4, IL-6, IL-10 e IL-13. Con esto se inicia la producción de IgE, la cual se fija a la membrana de las células cebadas, quedando el individuo sensibilizado.

Ante una reexposición con ese mismo alérgeno hay una respuesta en forma inmediata, liberando mediadores químicos de la célula cebada, de los cuales son principales representantes la histamina y los factores quimiotácticos. (Bacharier 2000).

Las células Th2 liberan principalmente IL-4 e IL-5 las cuales están involucradas en la inflamación alérgica mediada por IgE (Gelfand 2004).

Hay un desequilibrio entre las células Th1 y Th2 en las enfermedades atópicas, en éstas, las células Th2 regulan la síntesis de IgE y además el reclutamiento celular en los sitios de inflamación. También regulan la producción de citocinas, factores de crecimiento y mediadores inflamatorios (Romagnani 2004, Howart

2005).

Recientemente se han identificado también las células T reguladoras (Treg), las cuales están involucradas en el proceso inmunológico de tolerancia periférica a los alérgenos y son importantes en la prevención y tratamiento de las enfermedades alérgicas (Akdis 2005).

1.1.3.2. Fase temprana de la inflamación:

La reacción nasal alérgica se inicia a partir de la inhalación de un alérgeno, el cual al ponerse en contacto con la mucosa nasal es captado por las células dendríticas y éstas actúan como células presentadoras de antígeno (Bousquet 2008, Arana 2005).

La IgE está unida a receptores de alta afinidad para IgE ($Fc\epsilon$ -RI) en la superficie de las células cebadas y basófilos en la submucosa. Estas células cebadas expresan quimasa, triptasa y factor de necrosis tumoral alfa ($TNF-\alpha$) y son llamadas células cebadas del tejido conectivo. Al ocurrir una reexposición con este mismo alérgeno para el cual ya existe sensibilización, dicho alérgeno se une a la IgE que está fija a la membrana de la célula cebada, formando la unión antígeno/ anticuerpo que provoca la desgranulación de ésta célula que deja en libertad los mediadores químicos preformados de fase temprana. Estos mediadores existen preformados en los gránulos intracelulares, de los cuales el principal representante es la histamina. Se liberan también otros factores quimiotácticos responsables del reclutamiento celular en ésta área y contribuyentes al desarrollo del proceso inflamatorio y por consecuencia de la

sintomatología en la RA (Prussin 2006).

Por otro lado se sintetizan también, triptasa, prostaglandinas, citocinas como el $TNF\alpha$, IL4, IL-5, IL-6 e IL-13, que son liberadas también en esta etapa; Los leucotrienos y la quimasa producidas por las células cebadas son responsables de la hipersecreción mucosa. Los factores vasoactivos producen los efectos de vasodilatación y aumento de permeabilidad vascular inicial con la consecuente formación de edema y aumento de la producción de moco (Bastida 2004).

1.1.3.3. Fase de reclutamiento celular y respuesta inflamatoria tardía:

Los mediadores de la fase inflamatoria temprana producen la sintomatología de la RA: prurito, rinorrea, congestión y estornudos. Al metabolizarse los mediadores, la sintomatología cede. Sin embargo, la producción tisular de citocinas y la activación de células endoteliales lleva al reclutamiento celular en la mucosa nasal de eosinófilos, basófilos y en menor grado de neutrófilos (Bousquet 2001).

Esta infiltración celular es, a su vez, el substrato para la respuesta inflamatoria tardía. Esta fase se produce de 4 a 6 horas después del inicio de la fase temprana y se manifiesta por aumento del grosor de la mucosa y aumento de la resistencia al flujo del aire (Borish 2003¹).

La respuesta tardía en la rinitis alérgica está caracterizada por un infiltrado inflamatorio en el cual participan diferentes células. Esta respuesta celular ocurre de 2 a 6 horas después de que la fase temprana dió inicio e incluye, quimiotaxis con reclutamiento selectivo y migración transendotelial celular, con

liberación de mediadores de estas células activadas (Amin 2001).

En ésta etapa, los eosinófilos son las células de mayor participación de respuesta tardía al producir cambios importantes en la mucosa de las vías aéreas. Esto ocurre principalmente por exocitosis de proteínas como la proteína básica mayor (MBP), proteína catiónica del eosinófilo (ECP), neurotoxina derivada del eosinófilo (EDN), peroxidasa eosinofílica y beta-glucouronidasa (Borish 2008).

En este proceso intervienen tanto las moléculas de adhesión como las citocinas quimiotácticas y proinflamatorias. La infiltración del tejido requiere la presencia de moléculas quimiotácticas específicas para cada tipo celular.

Para los eosinófilos, el FEC-GM y las IL-3 e IL-5 promueven la adhesión al endotelio, mientras la Eotaxina, IL-5 y RANTES promueven la quimiotaxis. La quimiotaxis de los basófilos es promovida por la IL-3, IL-5, IL-8 y RANTES, mientras que la quimiotaxis de los neutrófilos es promovida por la IL-8 (Steinke 2006, Bochner 2004).

La molécula CD23 (FcεRII), es el receptor de baja afinidad para la IgE en la superficie del eosinófilo y es la vía de activación antigénica del mismo. El CD23 (FcεRII) es conocido como un receptor de las células B para la IgE, por lo que tiene un importante papel en la respuesta humoral. Actúa también en la presentación de antígeno de las células T, en los macrófagos, eosinófilos, células K (killer cells) naturales, células T, células Langerhans, células epiteliales de médula ósea y timo y células epiteliales bronquiales en asmáticos. Esta molécula está fuertemente expresada en amígdalas y ganglios linfáticos y

parece tener un importante papel en la maduración de la célula B. Hay dos formas de CD23, el CD23 α y el CD23 β (Jung 1997, Prussin 2006, Poole 2005).

La presencia de IL-3, IL-5 y FEC-GM promueven la supervivencia del eosinófilo en los tejidos. Los eosinófilos mismos pueden ser una fuente importante de citocinas. Producen IL-3, IL-5 y FEC-GM, citocinas quimiotácticas como Eotaxina y RANTES, las cuales podrían actuar en forma autócrina (Weller 1997).

1.1.4. Tratamiento de la rinitis alérgica

El tratamiento de los pacientes con rinitis alérgica debe ser individualizado, basado en los principios generales los cuales son:

- a) Evitar los alérgenos causales mediante control ambiental adecuado.
- b) El uso juicioso de tratamiento farmacológico.
- c) La administración de inmunoterapia específica basada en los resultados positivos obtenidos en las pruebas cutáneas alérgicas.
- d) Educación. (Bousquet 2008, Arana 2005)

Estas medidas de tratamiento, deben ajustarse de acuerdo a la magnitud y frecuencia del padecimiento. Se debe considerar el grado de malestar que causen al paciente y las limitaciones en las labores habituales. Además de valorar los inconvenientes personales, como la interferencia con el sueño y los efectos adversos al tratamiento farmacológico (Bousquet 2008).

El tratamiento no farmacológico y el control ambiental es decisivo e

indispensable, de bajo costo y sumamente eficaz. Para conocer con exactitud los factores etiológicos se requiere de la historia clínica completa del paciente y tener la certeza de los alérgenos causales, por medio de pruebas cutáneas alérgológicas (Borish 2008).

La mayoría de los aeroalérgenos no pueden ser evitados completamente por lo cual el tratamiento puede ser particularmente difícil, sobre todo en el paciente sensible a varios alérgenos simultáneamente, los cuales no puedan ser eliminados del medio ambiente en forma adecuada (Kay 2001_).

1.1.4.1. Tratamiento específico: Inmunoterapia tradicional subcutánea (SCIT).

La Organización Mundial de la Salud (WHO) define a la Inmunoterapia alérgológica como la administración gradual de cantidades crecientes de extractos alérgicos a pacientes con alguna enfermedad alérgica mediada por IgE. Debido a que se ha demostrado que induce tolerancia inmunológica ahora se recomienda el uso del término “vacunación” para este procedimiento y se llama “vacuna” al extracto alérgico utilizado (Bousquet 2008).

La vía para la inmunoterapia tradicional es la subcutánea (SCIT) y consiste en la aplicación de inyecciones subcutáneas de dosis gradualmente crecientes de material antigénico con el fin de modular favorablemente la respuesta inmune en un paciente atópico (Cox 2007).

El objetivo de la SCIT es la reducción o eliminación de los síntomas alérgicos y lograr cambios inmunológicos que garanticen esa mejoría a largo plazo, siendo éstos los principales parámetros para la valoración de la eficacia en su

uso (Creticos 2001, Akdis 2007).

La dosis óptima se define como aquella que induce un efecto relevante en la mayoría de los pacientes y sin causar efectos colaterales (Frew 2003).

La IT-S apropiada aumenta la tolerancia natural a un aeroalergeno específico y aunque ésta tolerancia rara vez es completa, puede proporcionar una disminución significativa de la sintomatología y del requerimiento de tratamiento farmacológico (Burks 2008).

Se piensa que el efecto principal de la inmunoterapia, es un balance entre la respuesta de citocinas T_H2/T_H1 a favor de la respuesta T_H1 (Till 2004). La explicación para este cambio podría ser por anergia T_H2/T_H0 o a un aumento de la reacción T_H0/T_H1 o a una amplificación de la respuesta celular $TC8^+$ (Durham 2007, Hales 2006). Las células T_{reg} , suprimen la inflamación alérgica mediada por $cél.T_H2$. Estas células usan múltiples factores supresores que regulan la actividad indeseable de las células T_H2 .

La IL-10 y EL Factor Transformador del Crecimiento ($TGF-\beta$), \square suprimen la producción de IgE e inducen la IgG₄ e IgA respectivamente. Ambas citocinas suprimen la inflamación alérgica inducida por células efectoras como las células cebadas, basófilos u eosinófilos (Furin 1991).

Las células T_H2 son suprimidas por las células T_{reg} y por lo tanto no hay producción de citocinas como la IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13. Estas citocinas son necesarias para la supervivencia y actividad de las células cebadas, basófilos y eosinófilos y células productoras de moco, al igual que para las células T_H2 y eosinófilos tisulares (Akdis 2007).

Los pacientes tratados con inmunoterapia tradicional subcutánea (SCIT) muestran una reducción significativa en la respuesta de provocación tanto de la fase inmediata como tardía al alérgeno, suprimiéndose también la respuesta cutánea al mismo estímulo (Nelson 2007^{1,2}, Norman 2004).

Los cambios inmunológicos documentados en los pacientes recibiendo SCIT y que están relacionados con la mejoría clínica se presentan a continuación (Akdis 2007, Wachholz 2003, Durham 1998):

1. Parámetros clínicos:

- Curación a largo plazo.
- Disminución de la sintomatología y uso de medicamentos.
- Disminución de la respuesta a las pruebas de provocación con alérgeno.
- Disminución en el tamaño de la respuesta cutánea e influjo celular.
- Disminución de la respuesta cutánea de hipersensibilidad tipo I.
- Disminución de la aparición de asma en pacientes con rinoconjuntivitis (Novembre 2004).
- Mejoría en la calidad de vida (Stuck 2004).

2. Cambios celulares.

- Celulas cebadas:
 - Efecto de desensibilización muy temprano.
 - Reducción en número en los tejidos.
 - Disminución de la liberación de mediadores.
 - Disminución de la producción de citocinas proinflamatorias.
- Basófilos:

- Efecto de desensibilización muy temprana.
- Disminuyen la liberación de mediadores.
- Disminuyen la producción de citocinas proinflamatorias.
- Eosinófilos:
 - Reducción en número en los tejidos (Till 2004).
 - Disminución de la liberación de mediadores.
- Células T:
 - Disminución de su proliferación inducida por alergen (Bousquet 2008, Till 2004).
 - Inducción de la producción de células T_{reg} (Burks 2008).
 - Aumento de la secreción de IL-10 y TGF β .
 - Supresión de las células T_H2 y sus citocinas (Jutel 1995).
 - Disminución en el número de cél T en la reacción de fase tardía.
- Células B:
 - Aumento temprano y la disminución tardía en la IgE sérica. Disminución de los receptores de baja afinidad para la IgE, CD23 (Fc ϵ R II) (Jung 1995).
 - Aumento en la IgG₄ sérica específica (Bossuyt 2005, Cassale 2004).
 - Aumento en la IgG₁ sérica específica (relativamente menos que la IgG₄) (Creticos 2001).
 - Aumento en la IgA sérica específica.
 - Supresión de la facilitación de la presentación antigénica con la IgE.
- Células dendríticas:

- Diferentes subclases pueden ser el blanco dependiendo del tipo de adyuvante.
- Suprimen la facilitación de la presentación del antígeno con la IgE.
- Monocitos:
 - Aumento de la producción de IL-10 (Bohle 2007).
- Citocinas:
 - Disminución del Factor activador de las plaquetas (PAF), IL4, IL5 (Kim 2003).
 - Aumento en la producción de Interferon gama ($\text{IFN}\gamma$).
 - Aumento de IL12 (Durham 1995).
 - Inducción de células T reguladoras (Treg) (Frew 2003, Akdis 2007).
 - Balance de Th2 hacia Th1 (Durham 1998, 2007, Mc Hug 1995).
 - Disminución en la fase temprana y tardía de la reacción inflamatoria (Veling 2001).

La SCIT modifica el curso natural de la enfermedad alérgica e induce una remisión clínica prolongada cuando el tratamiento se mantiene por varios años, evitando además el inicio de otras sensibilizaciones, como lo es el asma en pacientes con rinitis alérgica (Valovirta 2002, Baena 2008).

A pesar de los beneficios que produce la SCIT en la enfermedad atópica, su uso plantea algunos inconvenientes. Estos están relacionados principalmente a la vía de administración, tiempo prolongado de aplicación, costo y riesgo de reacciones adversas sistémicas que aunque raras veces ocurren, deben ser tomadas en cuenta para evitar ese riesgo (Veling 2001).

El cumplimiento de éste régimen terapéutico por vía parenteral, es complicado en niños y algunos adultos que no desean someterse a inyecciones frecuentes y que por ésta razón tienen falta de adherencia al tratamiento o incluso abandono de éste.

1.1.4.2. Inmunoterapia por vía oral sublingual (SLIT).

La administración oral de un antígeno por la vía sublingual es una forma de lograr tolerancia inmune periférica.

Hay varios factores que contribuyen al desarrollo de tolerancia como lo son: las propiedades propias del antígeno, la vía de exposición, la genética y edad del huésped, pero el factor primario que determina que la tolerancia tenga lugar es la dosis empleada.

Hay 3 mecanismo básicos que explican como puede ocurrir tolerancia en un organismo:

1. Eliminación.
2. Anergia clonal.
3. Supresión activa.

El tejido linfoide asociado al aparato digestivo (GALT) consiste en los nódulos linfáticos denominados placas de Peyer, vellosidades contenidas en las células epiteliales y linfocitos intraepiteliales encontrados a lo largo de la lámina propia (Frew 2008).

Estos mecanismos de tolerancia pueden ocurrir aislados o en forma simultánea. Bajas dosis de antígeno generan supresión activa o tolerancia por células reguladoras, mientras que altas dosis favorecen la anergia o inhibición

de la respuesta inmune logrando tolerancia periférica y supresión de la enfermedad (Weiner 1996, Burks 2008).

Las dosis bajas de antígeno por vía oral inducen la activación del sistema T_H2 (IL-4/IL-10) y T_H3 ($TGF\beta$), células reguladoras secretoras y las dosis altas promueven la inhibición o anergia de células T_{H1} y T_{H2} , ocasionando ambas la tolerancia oral inmunológica (Weiner 1997).

El antígeno administrado por vía oral suprime la respuesta tipo IgE la cual es una respuesta T_H2 preferencialmente generada en el intestino.

Esta forma de inducir tolerancia oral se usa también en el tratamiento de enfermedades autoinmunes como artritis, uveitis, miastenia gravis, tiroiditis, colitis, diabetes, esclerosis múltiple y otras (Weiner 1997, Holt 1998, Mestecky 1996).

Se hicieron estudios sobre la absorción y distribución del antígeno por vía sublingual con el polen llamado *Parietaria judaica* utilizando marcador radioactivo unido al alérgeno, administrado a sujetos sanos. Se encontró que es rápidamente degradado y absorbido en el tracto gastrointestinal después de ser deglutido. La óptima reactividad en el plasma duró entre 1.5 y 3 horas. La actividad del antígeno en cambio, permaneció asociado a la mucosa oral después de 18 a 20h de su administración (Bagnazco 1997).

La mucosa oral es particularmente rica en células dendríticas, conocidas por su alta expresión de moléculas del MHC clase II. Estas células procesan el antígeno y migran a los ganglios linfáticos, donde se transforman en células presentadoras de antígeno. Las células dendríticas producen IL12 la cual

favorece el desarrollo del sistema celular T_H1 no el de T_H2 (Malling 1998, Burks 2008).

En la actualidad hay creciente interés en el papel que juegan las células T reguladoras (Tregs) capaces de lograr un balance en la respuesta T_H1/T_H2 a través de la producción de IL10 y/o TGF β . De ésta forma inducen la respuesta de las células T reguladoras en la mucosa oral, en el caso de la SLIT, facilitando el desarrollo de tolerancia al usar el alérgeno responsable (Frew 2007, Bohle 2007, Moingeon 2006).

Desde su descubrimiento, hace más de 100 años, la inmunoterapia alérgológica había sido aplicada solo por vía subcutánea. Sin embargo durante el siglo pasado se propusieron otras vías de administración, como la gastrointestinal (entérica y sublingual), nasal o bronquial. Estas vías se han llamado vías locales o vías no inyectables de aplicación de la inmunoterapia específica (Lockey 2001, Canonica 2003, Malling 1998).

Vías no inyectables o locales:

1. **La vía oral:** Por medio de gotas, tabletas o cápsulas, las cuales son inmediatamente deglutidas.
2. **La vía bronquial:** Inhalación el extracto alérgico, en forma de solución, suspensión o polvo seco.
3. **La vía nasal:** Introducción del extracto alérgico en la nariz por medio de spray.
4. **La vía sublingual (SLIT):** Aplicación del extracto alérgico debajo de la lengua por 1 o 2 minutos y luego es deglutido o escupido.

De las mencionadas anteriormente, la vía más usada ha sido la SLIT por ser efectiva y menos riesgosa que la tradicional vía subcutánea (Frew 2008, Passalacqua 2005, Batista 2005).

La vía oral para la administración de inmunoterapia se inició en 1900, cuando se reportó la curación de fiebre del heno con la administración oral de extracto de polen. (Curtis 1900).

La administración oral puede efectuarse por vía oral-entérica (ITO-E), mediante el uso de tabletas o cápsulas deglutidas para absorberse en el intestino y vía oral-sublingual (SLIT) (Dahl 2006, Durham 2006).

Se sugiere que la vía oral es igual de efectiva comparada con la vía parenteral subcutánea para reducir los síntomas de las enfermedades atópicas. Además, un número creciente de estudios controlados muestran resultados satisfactorios con la SLIT por medio de aplicación de gotas sublinguales en el tratamiento de las enfermedades atópicas (Passalacqua 2006², Blue Cross 2003, Wilson 2005).

La mucosa oral es un sitio privilegiado para la inducción de tolerancia ya que se han encontrado diferencias significativas en los receptores de alta afinidad para la IgE (FcεRI) de las células dendríticas de la mucosa intestinal, las cuales son distintas a las de la mucosa de la vía nasal (Burks 2008, Bieber 2006).

La SLIT utiliza una vía de administración que representa una opción terapéutica en el tratamiento de desensibilización de la RA. La eficacia clínica de la SLIT es objeto de interés y estudio en la actualidad, dado las ventajas que podría representar su uso (Pajno 2007^{1y2}, Martínez 2005).

Un número creciente de reportes señalan que se produce una mejoría sintomática en pacientes tratados con SLIT comparable a la mostrada por pacientes atópicos tratados con SCIT. Se observa también una reducción de la sintomatología en comparación a los pacientes que recibieron placebo. Además es segura y bien tolerada (Passalacqua 2004, 2006, Frew 2001).

La mayoría de estos reportes se basan sólo en parámetros clínicos de mejoría para la evaluación del efecto positivo de la SLIT. Por lo general se observa mejoría después del primer año de tratamiento (Smith 2004, Baena-Cagnani 2005).

El parámetro inmunológico utilizado en la mayoría de estos estudios es la disminución de la IgE específica y el aumento de la IgG4 (Nelson 2007).

Estos parámetros reflejan sólo una parte de los intrincados mecanismos inmunopatológicos presentes en la RA, por lo que resulta necesario el estudio profundo de los mecanismos celulares asociados, así como de las citocinas involucradas en el proceso (Frew 2008, Durham 2006).

En algunos estudios además de la mejoría en los síntomas y la reducción del uso de medicamentos, se observó una disminución en el infiltrado de eosinófilos en la mucosa nasal y una mejoría en la función pulmonar, en pacientes con diagnóstico combinado de rinitis y asma, después de 3 años de éste tratamiento (Marogna 2005).

Estas conclusiones fueron confirmadas por la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica (EAACI) en un artículo donde muestran su posición (Malling. 1998).

En el 2008 un panel de expertos de la WHO (Organización mundial de la salud),

en base a una extensa revisión de la literatura, concluye que ambas, la SLIT y la vía nasal son las alternativas viables a la SCIT y que se justifica su uso en niños y adultos. Por el contrario no tiene tanta popularidad la vía bronquial y la oral entérica. (Bousquet 2008, Passalacqua 2003).

El éxito de la utilización de la vía sublingual se debe a que se logra una absorción rápida, evitando la posible degradación gastrointestinal. Es la vía no inyectable más usada en la actualidad en Europa, siendo ésta vía la más aceptada por el 75% de los pacientes (Batista 2000, Frew 2008). Su uso ahora es aceptado como una alternativa a la SCIT (Cox 2006).

Con el uso de la vía sublingual se logra mayor adherencia al tratamiento, hasta en un 75% de los casos ya que la administración es sencilla y se puede llevar a cabo fácilmente en el hogar del paciente (Pajno 2007^{1,2}).

La falta de adherencia al tratamiento ocurre en forma similar que con el resto de las indicaciones de otros medicamentos. La falla en este tipo de tratamiento ocurre más por la falta de adherencia por parte del paciente que por la falta de eficacia del producto (Lombardini 2004).

Como es un tratamiento a largo plazo, se evaluó la adherencia al tratamiento con las diferentes formas de Inmunoterapia a tres años y se observó que la que con más frecuencia se abandona es la Inmunoterapia nasal en un 73%, seguida por la Inmunoterapia subcutánea 21% y la de menor índice de abandono fue la Inmunoterapia sublingual con un 10% de abandono (Nelson 2007).

En una revisión de 22 estudios doble ciego, placebo controlados (DBPC), muestran el rápido interés por el uso de ésta vía de administración (Canonica 2003). Tres de estos estudios confirman la eficacia clínica, la cual oscila entre

20 y un 50% en la reducción de la sintomatología de la rinitis alérgica, efecto superior al placebo. También muestra la reducción en el uso de medicación sintomática (Martínez 2005, Mallet 2000).

En un metanálisis de 1990-2004 que comprendió artículos publicados sobre SLIT en niños con Rinitis alérgica, se encontró que hubo reducción en la sintomatología y en el uso de medicación sintomática, estadísticamente significativa cuando la duración de la inmunoterapia fue mayor de 18 meses. (Penagos 2006).

La seguridad en el uso de la SLIT está bien documentada y de hecho en el documento ARIA se especifica la seguridad de su uso tanto en niños como en adultos (Dahl 2006).

A pesar de la clara evidencia de que la SLIT es un tratamiento efectivo, muchas cuestiones permanecen sin resolver, incluyendo la dosis efectiva, la frecuencia de la administración y la duración total del tratamiento. Sólo cuando esto se determine se podrá establecer una relación costo/ beneficio adecuada (Cox 2006, Passalacqua 2005, Becker 2006).

A la fecha, no se han reportado efectos colaterales serios. Además no existe un extracto alérgico aprobado para este uso en los EEUU (Togias 2004, Baena 2008).

El efecto más relevante de la Inmunoterapia alérgológica parece ser su efecto inmunomodulador, a largo plazo. En general las vías de inmunoterapia local no se ha demostrado si inducen cambios en la reducción de la inmunoglobulina E y aumento de la IgG1 e IgG4 y si hay cambios, estos no son constantes y reproducibles.

Se ha demostrado que el uso de la SLIT es capaz de reducir la respuesta de los linfocitos T en pacientes atópicos y un efecto modulador en la respuesta de infiltración celular. Hay también modulación en la expresión de moléculas de adhesión y en pruebas de provocación con alérgeno después de inmunoterapia local (Frew 2008).

Después de un siglo de usarse en la práctica clínica, no hay datos disponibles de la farmacocinética de la SCIT alérgeno-específica (absorción y eliminación).

En el caso de la SLIT se ha observado que no hay absorción directa del alérgeno a través de la mucosa antes de ser deglutido. Hay absorción gastrointestinal y se puede encontrar en el plasma sin modificación (Cox 2007).

En base a la literatura disponible, la dosis necesaria para lograr efectividad es de 3 a 5 y hasta 375 veces la dosis requerida para la inmunoterapia subcutánea (Bousquet 2008). Por supuesto que éste rango es muy amplio y no hay pruebas de que una dosis sea mejor que otra. Además, no hay evidencia concluyente de que la eficacia dependa de la dosis dentro del rango mencionado. Lo que se conoce es que altas dosis provocan síntomas gastrointestinales y bajas dosis no son efectivas (Smith 2004, Bousquet 2008).

Los métodos de estandarización usados no permiten hacer una comparación entre los diferentes extractos (Canonica 2003).

El costo de la SLIT es mayor que la SCIT, dado que se requiere mayor dosis del antígeno para lograr un efecto equivalente. Este alto costo es balanceado eficazmente porque se reduce la necesidad de visitas a urgencias o a las consultas médicas y al uso de medicamentos. El costo/beneficio de este tratamiento es a favor del uso de la inmunoterapia específica por ésta vía

(Canonica 2003).

El uso de la SLIT es capaz de modificar la historia natural de la enfermedad alérgica, como también prevenir el inicio de otras patologías como el asma (Noviembre 2004).

La inmunoterapia específica alergológica debe usarse en combinación con medicamentos cuando sean necesarios y un buen control del medio ambiente a alergenos responsables.

Norman ha revisado la literatura médica de 1968-2003 en idioma inglés, con el fin de comparar la SCIT y la SLIT para medir la eficacia. Se seleccionaron 23 estudios que reunieron todos los requisitos y se concluyó que no es posible compararlos y no permite conclusiones respecto a cual de las dos vías es más efectiva (Norman 2004).

La Investigación Clínica sobre Inmunoterapia en América Latina es mínima cuando no inexistente. Están en desarrollo muchos protocolos con diversas formas de Inmunoterapia que podrían optimizar este tratamiento y sería de gran importancia la participación de grupos de investigación de alergólogos latinoamericanos (Baena-Cagniani 2008).

1.2. Importancia.

De lo expresado anteriormente se desprenden varios conceptos fundamentales que definen la importancia, la originalidad y la justificación del presente estudio que trata sobre la SLIT en el tratamiento de la rinitis alérgica:

- 1) La inmunoterapia específica en el tratamiento de la rinitis alérgica, tiene un papel fundamental y contribuye importantemente en el mejoramiento clínico de los pacientes.
- 2) Este aspecto terapéutico es esencial al considerar que la rinitis alérgica es una enfermedad frecuente con un fuerte impacto socioeconómico.
- 3) El empleo de la SCIT provoca cambios importantes en algunos parámetros inmunológicos en el paciente que conducen a la mejoría clínica.
- 4) Se requieren en la actualidad estudios nacionales/mexicanos que corroboren desde el punto de vista clínico el uso de esta inmunoterapia.

1.3. Originalidad.

En el presente estudio, al explorar la posibilidad real de inducción de hiposensibilización terapéutica mediante una vía no invasiva de administración del alérgeno, se busca demostrar la efectividad clínica al reducir la sintomatología nasal, faríngea y ocular en la Rinitis alérgica, la reducción en la necesidad del uso de medicación sintomática, la reducción en la reactividad cutánea y la reducción en los eosinófilos en sangre y en mucosa nasal y por consiguiente la mejoría en la calidad de vida del paciente.

1.4. Justificación

Al establecer datos clínicos adicionales al fundamento científico y racional para el uso de la SLIT será posible influir ventajosamente en las siguientes situaciones que se presentan constantemente en la práctica clínica de la Alergología, o contribuir al conocimiento en la especialidad, tales como:

- Reducción o remisión de la sintomatología, mejorando la calidad de vida.
- Disminuir el porcentaje de deserción de pacientes, observado en la SCIT
- Mejorar la relación costo-beneficio en favor del paciente, al mejorar su estado clínico
- Reducción objetiva del riesgo de reacciones adversas.
- Mayor aceptación del paciente al tratamiento; por ende mayor adherencia y constancia.
- Ofrecer una alternativa de administración no invasiva, óptima en pacientes pediátricos.
- Proporcionar un parámetro de comparación al sustento científico del uso de la SCIT en otras enfermedades atópicas, que tengan en la inducción de hiposensibilización una alternativa terapéutica.

CAPÍTULO 2

HIPÓTESIS

1. H1: El tratamiento de SLIT con *Dermatophagoides pteronyssinus* produce mejoría clínica en los síntomas nasales faríngeos y oculares en pacientes con rinitis alérgica, reduce el uso de medicación sintomática, la reactividad cutánea y los eosinófilos en sangre y mucosa nasal.
2. H0: La SLIT no tiene relación con la mejoría clínica en pacientes con tratamiento de SLIT con *Dermatophagoides pteronyssinus* en los síntomas nasales, faríngeos y oculares en pacientes con rinitis alérgica, en la reducción del uso de medicación sintomática, la reactividad cutánea y los eosinófilos en sangre y mucosa nasal.
3. Diseño: Estudio clínico prospectivo longitudinal observacional y experimental doble Ciego placebo controlado (DBPC).

CAPÍTULO 3

OBJETIVOS:

3.1 Objetivo general.

El objetivo de nuestro estudio es demostrar la mejoría en los síntomas nasales, faríngeos y oculares de la rinitis alérgica moderada-severa persistente, en la necesidad de medicación sintomática, en la reactividad cutánea y en la eosinofilia en sangre y en mucosa nasal después de SLIT con el ácaro del polvo de casa *Dermatophagoides pteronyssinus* y valorar si estos cambios tienen relación directa con la eficacia clínica de éste tratamiento.

3.2 Objetivos específicos.

- 3.2.1. Determinar la eficacia clínica de la SLIT con respecto a la sintomatología nasal faríngea y ocular en un grupo de pacientes con rinitis alérgica moderada-severa persistente y en un grupo control con el mismo diagnóstico tratado con placebo.
- 3.2.2 Determinar la reducción en la necesidad del uso de medicación sintomática en un grupo de pacientes con rinitis alérgica moderada-severa persistente con SLIT y en un grupo control con el mismo diagnóstico tratado con placebo.

- 3.2.3 Determinación cuantitativa en sangre y en mucosa nasal de eosinófilos en un grupo de pacientes con rinitis alérgica moderada-severa persistente tratados con SLIT y en un grupo control con el mismo diagnóstico tratado con placebo.
- 3.2.4. Determinación de la reactividad cutánea por medio de pruebas cutáneas al ácaro del polvo de casa *Dermatophagoides pteronyssinus* después de SLIT en un grupo de pacientes con rinitis alérgica moderada-severa persistente y en un grupo control tratado con placebo.

CAPÍTULO 4

PACIENTES Y MÉTODOS.

Sujetos

Los participantes fueron pacientes con el diagnóstico de rinitis alérgica moderada-severa persistente según la clasificación internacional de ARIA, con síntomas por más de 4 días a la semana por más e 4 semanas con alteraciones en la calidad de vida (disturbios del sueño y actividades diarias).

Estudio clínico prospectivo longitudinal, observacional y experimental doble ciego placebo controlado (DBPC), en el cual se incluyeron 32 pacientes, con el diagnóstico de rinitis alérgica moderada-severa persistente, hombres y mujeres de edades comprendidas entre 17 y 40 años.

Se calculó el tamaño de la muestra en 16 pacientes por grupo.

4.2. Criterios de inclusión

- a) Diagnóstico clínico de Rinitis alérgica moderada-severa persistente, por historia clínica y exploración física.
- b) Eosinofilia en sangre periférica y en mucosa nasal
- c) Prueba cutánea positiva a *Dermatophagoides pteronyssinus* independientemente de la positividad a otros aeroalergenos comunes aplicados.
- d) Ig E sérica total elevada.

- e) Aceptación para participar en el estudio, mediante firma de carta de consentimiento donde se explica todo el procedimiento a seguir.(Apéndice 1)

4.3. Criterios de exclusión.-

- a) Que haya recibido IT alérgica previamente.
- b) Que haya recibido esteroides locales o sistémicos un mes previo al estudio
- c) Que haya recibido cromoglicato o nedocromilo un mes previo al estudio.
- d) Que haya recibido antihistamínicos de acción prolongada tópicos o sistémicos un mes previo al estudio.
- e) Embarazo.
- f) Rechazo al tratamiento propuesto.

4.4. Criterios de eliminación

- a) Quien abandone la IT o que no cumpla con los criterios de inclusión o exclusión.
- b) Quien no se sujete a los estudios de laboratorio requeridos.
- c) Quien presente reacción adversa a la aplicación del tratamiento.
- d) Quien no acuda a las citas de valoración y control.

Al ser seleccionados los pacientes en estudio se procede a cumplir con el Paso inicial de éste estudio como sigue:

- 1) Se obtuvo la autorización para la inclusión en éste estudio mediante la firma de una carta de consentimiento (Apéndice 1).
- 2) A los pacientes seleccionados se les elaboró una historia clínica completa al inicio (fase 0) y revisión en cada una de las visitas.
- 3) Se les practicaron pruebas cutáneas alergológicas a 32 aeroalergenos más comunes incluido el ácaro *Dermatophagoides pteronyssinus* (Apéndices B y C), en la fase 0 y fase 4.
- 4) Se les hizo determinación de IgE sérica total al inicio y al final de este estudio, en la fase 0.
- 5) Se determinó la IgE específica a Der p 1 al inicio del estudio como criterio de inclusión. Estos procedimientos se detallan a continuación:

4.5. Pruebas cutáneas de diagnóstico

Las pruebas cutáneas se realizaron por vía epicutánea por escarificación, en la espalda, previa asepsia local con alcohol, se aplicó una gota de cada alergeno de una dilución P/V 1/1000, esperando 20 minutos para medir la respuesta cutánea. Se aplicaron un total de 32 alergenos que consistieron en diferentes pólenes, hongos atmosféricos y otros inhalantes del medio ambiente, a una distancia de 4 cm. entre cada alergeno. En estas pruebas se incluyen las aplicaciones de testigo positivo con histamina a una dilución de 1:1000, y la solución diluyente de los antígenos (solución glicerizada) como testigo negativo. (Ver Apéndice B y C).

Los alergenos fueron elaborados en el Departamento de Inmunología del Hospital Universitario de la Facultad de Medicina de la UANL. Estos productos

están registrados en la Secretaría de Salud del Estado de Nuevo León y fueron procesados según las buenas prácticas de manufactura (GMPMSA).

4.6. Cuantificación de IgE

Para la determinación de IgE sérica total se tomaron 5 cc de sangre venosa sin anticoagulante. Se dejó coagular y se sometió a centrifugación a 2500 rpm. por 5 min. La técnica que se utilizó fue la técnica inmunoenzimática en microplaca (ELISA-sandwich, Kallestad de Sanofi-Pasteur)

4.7. Cuantificación de eosinófilos en sangre periférica:

Para la determinación de eosinófilos en sangre periférica se tomaron 3 cc de sangre venosa con anticoagulante, de la región cubital, con aguja de 22 - 32 mm, cuantificándolos en el aparato Coulter J.T.

4.8 Determinación de eosinófilos en mucosa nasal:

Para la determinación de eosinófilos en la mucosa nasal (Técnica de Jalowaysky 1992) que consiste en un raspado del cornete inferior con una cucharilla de plástico (Rhinoprob). La muestra obtenida se extendió en un portaobjetos y, una vez teñida con el Método de Wright, se observó al microscopio de luz, procediendo al conteo e identificación de células por campo (Apéndice D).

4. 9. Análisis Estadístico:

Se calcularon las variables cualitativas de frecuencia absoluta y relativa (por porcentajes). Para las variables cuantitativas se calcularon con desviación estándar y error estándar.

En las variables de distribución normal (paramétricas) se llevaron a cabo pruebas comparativas entre dos promedios, pareados o independientes mediante pruebas de “t” de Student, y en los casos de comparaciones múltiples, se utilizaron pruebas de análisis de varianza.

En variables de distribución diferente a la normal (no-paramétricas) se llevaron a cabo pruebas comparativas mediante pruebas de distribución z (porcentajes) así como pruebas de distribución chi al cuadrado (χ^2), así como de Mann-Whitney y Pruebas de Wilcoxon. Para comparación simultánea de dos o más variables, se llevó a cabo la prueba de Kruskal y Wallis.

El proceso electrónico de datos y métodos de estadística descriptiva e Inferencial se llevó a cabo con el programa STATA-IC-10-2008.Licencia: INTERMED-08-191-0531-ECE-247.

4.10 Aspectos Éticos:

4.10.1. Clasificación de la Investigación:

Investigación sin riesgo para el paciente

4.10.2. Riesgos previsibles y probables:

El estudio no puso en ningún tipo de riesgo al paciente, ya que la literatura reporta solo efectos indeseables mínimos locales en un

escaso número de pacientes, lo que hace la SLIT un tratamiento seguro para el paciente.

4.10.3. Se facilitó protección frente a riesgo físico/ emocional.

4.10.4. Se proporcionó a cada paciente una carta de consentimiento donde se explicaron los fines y beneficios esperados del estudio, la garantía de atención a las dudas solicitando después de la comprensión del documento, que firmaran dando su consentimiento si deseaban participar en el estudio.

4.10.5. Este protocolo fue evaluado y aprobado por el Comité de Investigación y Ética de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario “Dr José E González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

4.11 Personal Profesional.

Dr. José Eleuterio González Morales. Maestro Especialista en Alergia colaborador en la logística, reclutamiento e inclusión de pacientes .

Dr. Med. Carlos E Medina de la Garza. Maestro del Depto de Inmunología de la Facultad de Medicina , Director de Tesis.

Lic en Enf. Carmen Canizales Tejeda.

M C. Marisela García Hernández. Y Graciela

4.12. Recursos materiales.

Instalaciones de la Consulta Externa del Depto de Medicina Interna del Hospital Universitario “Dr. José E González” de la UANL y del Depto. de Inmunología del mismo Hospital.

4.13. Financiamiento:

Recursos proporcionados por el Programa PAICYT 2000 por la cantidad de \$ 50 000. 00 (Cincuenta mil pesos 00/100 MN). SA09698.

4.14. Evaluación Clínica.-

Una vez que los pacientes cumplieron los requisitos para participar en el estudio fueron incluidos en un período de 4 semanas de lavado pre-tratamiento para valorar la sintomatología basal del paciente sin tratamiento sintomático, entregando a cada uno un diario de síntomas para ser llenado en ese período. Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron instruidos de manera precisa acerca de cómo manejar y llenar el diario de síntomas y se contestaron y resolvieron todas sus dudas.

Los pacientes fueron evaluados de la siguiente manera: Se citaron cada 6 semanas en 4 ocasiones haciendo un total de 24 semanas de tratamiento y en cada visita se realizó revisión clínica, interrogando y reportando en resumen el grado de mejoría y la necesidad del uso de medicación sintomática. Se les recogió el diario de síntomas proporcionado en la visita anterior restituyéndolo por otro diario en blanco para llenar en las siguientes 6 semanas. En éste diario se registraron la severidad de su sintomatología con la categorías de 0, 1, 2 y

3 según los síntomas fueron ninguno, leves, moderados o severos, con la respectiva explicación amplia sobre el llenado correcto a cada uno de estos datos. (Apéndice E)

4.15. Evaluación de estudios de laboratorio.-

Las pruebas cutáneas alergológicas, fueron leídas a los 20 minutos de su aplicación y comparadas contra los testigos positivos con histamina y testigo negativo con solución diluyente de los antígenos(solución glicerizada) calificando de una cruz a 3 cruces según el tamaño de la reacción. (Apéndice C).

Los títulos de IgE sérica total fueron reportados en UI por ml. tomando en cuenta los valores normales para la edad respectiva del paciente.(Referencia de valores normales en Departamento de Inmunología de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario “Dr José E. González” de la UANL.

Se determinó la eosinofilia en sangre, cuando el paciente tuvo niveles por arriba de 5% de estas células en relación al resto de los leucocitos.

La eosinofilia en mucosa nasal se evaluó según el número de células encontradas por campo de microscopio y se reportó por cruces 1 a 3 cruces. (Apéndice D)

4.16. TRATAMIENTO

Después de transcurrido el período inicial de evaluación (período de lavado) los pacientes seleccionados con el diagnóstico de rinitis alérgica moderada-severa persistente, se agruparon bajo los siguientes criterios:

GRUPO “A”: Inmunoterapia sublingual (SLIT) con *Dermatophagoides*
(*Der p 1*). **16 pacientes grupo A**

GRUPO “B”: Inmunoterapia sublingual con placebo..
16 pacientes grupo B.

A todos los pacientes se les indicó que podían utilizar en caso necesario medicación para el control de síntomas severos, del tipo de antihistamínicos, y anotarlos en su diario de síntomas para valorar el requerimiento de medicación durante el tratamiento y al final del estudio.

En el grupo A la aplicación de la inmunoterapia fue por vía sublingual durante 6 meses en total, con una frecuencia diaria dividiendo el tratamiento en 6 etapas la primera de 4 semanas y las siguientes de 6 semanas cada una. Se les proporcionó a cada paciente un frasco con *Dermatophagoides* 1: 100 como sigue:

Fase de Lavado: 4 semanas sin medicación y con llenado de diario de síntomas.

Fase 0: Muestra de sangre, citología nasal y pruebas cutáneas alérgicas Recoger diario de síntomas anterior y entrega de uno nuevo. Entrega de frasco con 0.30 cc de *Dermatophagoides* de una. Sol 1:100; diluida a su vez en 3 cc de sol diluyente; dosis administrada: 3 gotas vía sublingual (0.15 µg diarios) por 6 semanas.

- Fase 1:** Entrega de frasco con 0.50 cc de *Dermatophagoides* de una. Sol 1:100; diluida a su vez en 3 cc de sol diluyente; dosis administrada: 3 gotas vía sublingual (0.25 µg diarios) por 6 semanas.
- Fase 2:** Frasco con 0.70 cc de *Dermatophagoides* de una. Sol 1:100; diluida a su vez en 3 cc de sol diluyente; dosis administrada: 3 gotas vía sublingual (0.35 µg diarios) por 6 semanas
- Fase 3:** Frasco con 0.90 cc de *Dermatophagoides* de una. Sol 1:100; diluida a su vez en 3 cc de sol diluyente; dosis administrada: 3 gotas vía sublingual (0.45 mg diarios) por 6 semanas
- Fase 4:** FINAL. Citología nasal, Muestra de sangre, realización de pruebas cutáneas y entrega de diario de síntomas anterior

En el grupo B se siguió el mismo procedimiento mencionado anteriormente y con las mismas etapas que el grupo A pero los frascos fueron preparados exclusivamente con la solución diluyente, utilizada como placebo. Los pacientes pudieron utilizar medicación sintomática por razón necesaria, anotándolo en su diario de síntomas para comparar si hubo cambio en la necesidad de medicación sintomática, al inicio y al final del tratamiento.

Se hizo la determinación de eosinófilos en sangre y por raspado de mucosa nasal antes del inicio y al final del tratamiento en los 2 grupos, según la programación de estudios. (Apéndice E).

CAPÍTULO 5

RESULTADOS:

5.1 Características de la población

Se estudiaron 166 pacientes con síntomas de rinitis alérgica crónica y de los pacientes seleccionados, 32 reunieron todos los criterios de inclusión para éste estudio. De éstos, 10 eran de sexo femenino (31%) y 22 de sexo masculino (69%). El rango de edad fue de 17 a 40 años con una media de 26 años. (Tabla 1)

Población adultos	SLIT (n= 16)	Placebo (n=16)	Valor P
Edad promedio ^{a, d}	25 +- 7.1 ^c	27 +- 7.8 ^c	p= 0.4537
Adultos ^a	n 16 (50%)	N 16 (50%)	
Sexo masculino ^b	n12 (75%)	n10(62%)	p=0.4456
Sexo femenino ^b	n4 (25%)	n6 (38%)	p=0.4456
Duración de la rinitis (en años)	12 +- 7.5 ^c	12 +- 5.4 ^c	p= 1
Score de síntomas inicial y final	19.6 +- 5.9 ^c	19.1 +- 6.5 ^c	p= 0.844
IgE sérica inicial y final	387 +- 259.5 ^c	339 +- 262.6 ^c	p= 0.608
RAST <i>Dermatophagoides pteronysimms</i> .	Positiva	Positiva	

Tabla 1. Características demográficas principales en pacientes incluidos en el estudio doble ciego placebo controladp..

^a Datos dados en porcentajes.

^b Datos dados con χ^2 test.

^c Datos dados +- SD.(Desviación estándar)

^d Datos dados por la prueba de t de Student..

5.2 Características de la Rinitis Alérgica.

El 78% de los pacientes estuvieron en los grupos de edad entre 18 y 30 años y 22% entre 31 y 40 años.

Los pacientes se distribuyeron en 2 grupos, grupo A, con 16 pacientes a quienes se les dio tratamiento con SLIT con el alérgeno del ácaro *Dermatophagoides pteronyssinus* y el grupo B, con 16 pacientes a quienes se les dio tratamiento con placebo oral-sublingual.

Todos los pacientes fueron seleccionados con el diagnóstico de rinitis alérgica moderada-severa persistente, de acuerdo al documento ARIA (Bousquet 2008). Todos los pacientes requerían al momento de su evaluación inicial, de medicación para el control de sus síntomas.

Se evaluaron un total de 12 síntomas anotados en el diario de síntomas: 4 síntomas nasales, 4 síntomas faríngeos y 4 síntomas oculares que acompañan frecuentemente a la rinitis alérgica, debiendo aclarar que cada paciente tuvo diferente número de éstos síntomas.

El diario fue entregado en cada visita que hizo el paciente, durante las 4 visitas de evaluación de su tratamiento a través de los 6 meses. La severidad de estos síntomas se catalogan como sigue:

- Nivel 0 = Sin síntomas
- Nivel 1 = Síntomas leves.
- Nivel 2 = Síntomas moderados.
- Nivel 3 = Síntomas severos (Apéndice E)

Se compararon la fase 0 al inicio de tratamiento con la fase 4 al finalizar el tratamiento a los 6 meses.

El análisis del diario de síntomas y la comparación entre la fase inicial y final del tratamiento, mostró cambios significativos, en la intensidad y frecuencia de los síntomas.

No se reportaron efectos adversos al tratamiento con la SLIT ni en el grupo tratado con placebo.

En los pacientes después de 6 meses de tratamiento con SLIT, en forma global todos los síntomas nasales, faríngeos y oculares, mostraron mejoría en el 85% de los pacientes, mientras que solo el 15% de ellos no mejoraron o quedaron igual que en la etapa inicial del tratamiento.

En los pacientes tratados con placebo, se observó que en forma global en todos los síntomas de rinitis alérgica, solo el 24% mejoraron y en cambio el 76% no mejoraron. La Tabla 2, resume los cambios ocurridos al tiempo de inicio y a los 6 meses de tratamiento y las tablas 3,4 y 5 resume los síntomas nasales, faríngeos y oculares por separado.

Concentrado de Síntomas.	SLIT				PLACEBO			
	Mejoría		Sin mejoría		Mejoría		Sin mejoría	
	Pac	%	Pac	%	Pac	%	Pac	%
Síntomas nasales								
Estornudos								
p=0.00037	14	88	2	12	4	25	12	75
Obstrucción								
nasal.p=0.00120	14	88	2	12	5	31	11	69
Prurito nasal. p=0 .00267	12	86	2	14	5	31	11	69
Rinorrea. p=0.00120	14	88	2	12	4	27	11	73
Síntomas faríngeos								
Ardor faríngeo.								
p=0 .01962	6	75	2	25	2	20	8	80
Pruritofaríngeo. p=0.02048	10	91	1	9	6	46	7	54
Dolorfaríngeo. p=0.01494	4	80	1	20	1	12	7	88
Rinorrea posterior.								
p= 0.0004	13	87	2	13	2	14	12	86
Síntomas oculares								
Prurito ocular.								
p= 0.00410	10	91	1	9	3	30	7	70
Epífora. p= 00165	8	80	2	20	1	10	9	90
Hiperemia ocular.								
p= 0.00711	7	78	2	22	1	12	7	88
Ardor ocular. p= 0.03967	8	80	2	20	3	33	6	67
TOTAL		85%		15%		24%		76%

Tabla 2. Cambios ocurridos en la sintomatología después de 6 meses de SLIT y placebo, comparando Mejoría con SLIT con mejoría con Placebo de cada síntoma. Comparando también falta de mejoría con SLIT, con la falta de mejoría con placebo.

Nariz	SLIT		PLACEBO	
	Mejoría	Sib Mejoria	Mejoría	Sin mejoría
	%	%	%	%
Obstrucción	87%	13%	25%	75%
Prurito	87%	13%	31%	69%
Rinorrea	75%	13%	31%	69%
Estornudos	87%	13%	27%	73%
TOTAL	84%	13%	29%	71%

Tabla 3.Resumende síntomas nasales

Faringe	SLIT		PLACEBO	
	Mejoría	Sin Mejoria	Mejoría	Sin mejoría
	%	%	%	%
Ardor	75%	25%	20%	80%
Prurito	91%	9%	46%	54%
Dolor	80%	20%	12%	88%
Desc. Retro	87%	13%	14%	86%
TOTAL	83%	17%	23%	77%

Tabla 4. Resumen de síntomas faríngeos

Ojos	SLIT		PLACEBO	
	Mejoría	Sin Mejoria	Mejoría	Sin mejoría
	%	%	%	%
Prurito	91%	9%	30%	80%
Epífora	80%	20%	10%	54%
Hiperemia	78%	22%	12%	88%
Ardor	80%	20%	33%	86%
TOTAL	82%	18%	21%	79%

Tabla 5Resumen de síntomas oculares

5.3 SÍNTOMAS NASALES: obstrucción nasal, prurito nasal, rinorrea y estornudos

5.3.1. OBSTRUCCIÓN NASAL.

Los cambios observados comparando ambos grupos (placebo y SLIT), fueron que los pacientes tratados con SLIT mejoraron en un 88% mientras que con placebo mejoraron solamente el 31%. Comparando la falta de mejoría también en ambos grupos (SLIT y placebo), encontramos que con SLIT la falta de mejoría fué de 12% y con placebo fue de 69%, un resultado significativo con un valor de $p= 0.00120$. (Tabla 2)

En el grupo de pacientes tratados con SLIT, mejoraron en éste síntoma el 88%, mientras que no mejoraron 12%. Con una diferencia significativa de $p= 0.00062$. (Figura 1)

En el grupo de pacientes tratados con placebo, 69% no mejoraron mientras que el 31% tuvieron mejoría, con una diferencia significativa con valor de $p = 0.0499$.

Analizando el grado de cambio de los pacientes que obtuvieron mejoría con el tratamiento de SLIT, 29% lograron cambio hasta estar asintomáticos de la obstrucción nasal y 71% de ellos tuvieron algún grado de mejoría.

En el grado de cambio de los pacientes tratados con placebo, encontramos que ninguno tuvo cambio con respecto al inicio del estudio (Tabla 6).

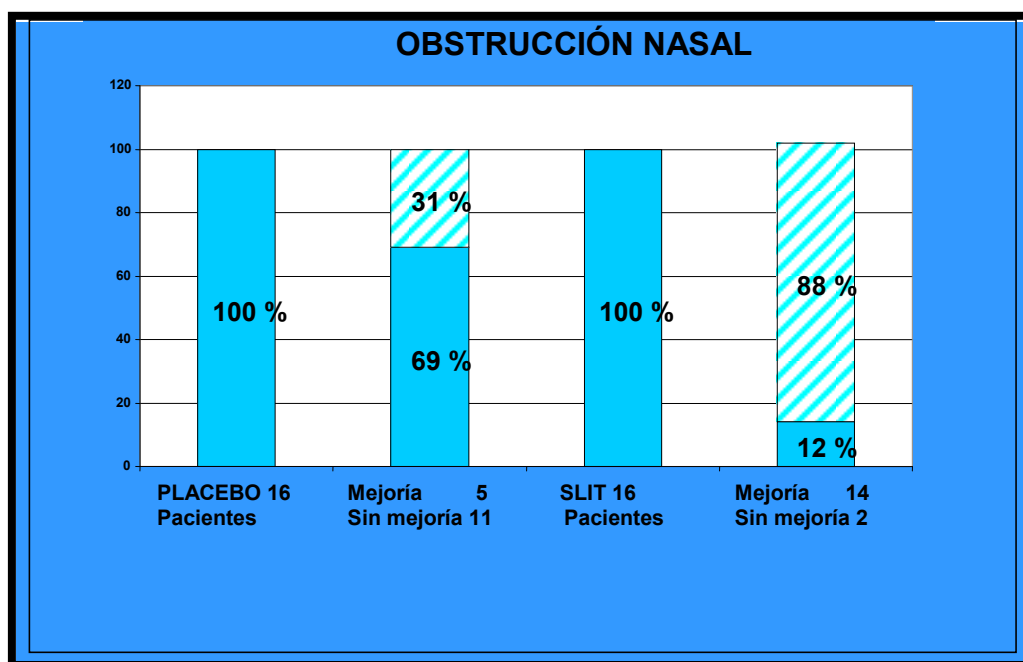


Figura1. Obstrucción nasal.

OBSTRUCCIÓN NASAL					
SLIT			CON PLACEBO		
Pacientes	16		Pacientes	16	
*Mejoría	14	88%	*Mejoría	5	31%
asintomáticos	4	29%	asintomáticos	0	0%
asint 3 a 0	3	22	asint 3 a 0	0	0
Asint 2 a 0	1	7	Asint 2 a 0	0	0
Asint 1 a 0	0	0	Asint 1 a 0	0	0
Mejor	10	71%	Mejor	5	100%
Mejor 3 a 1	5	36	Mejor 3 a 1	0	0
Mejor 3 a 2	3	21	Mejor 3 a 2	4	80
Mejor 2 a 1	2	14	Mejor 2 a 1	1	20
*Sin mejoría	2	12%	*Sin mejoría	11	69%
Peor	0	0%	Peor	0	0%
Peor 1 a 2	0	0	Peor 1 a 2	0	0
Peor 1 a 3	0	0	Peor 1 a 3	0	0
Peor 2 a 3	0	0	Peor 2 a 3	0	0
Igual	2	100%	Igual	11	100%
Igual 1 a 1	0	0	Igual 1 a 1	0	0
Igual 2 a 2	1	50	Igual 2 a 2	7	64
Igual 3 a 3	1	50	Igual 3 a 3	4	36

TABLA 6. Cambios en la intensidad del síntoma obstrucción nasal antes y después de
 * SLIT (p = 0.00062) y * placebo(p = 0.0499) (N=16 en SLIT. N=16 en Placebo)

5.3.2. PRURITO NASAL.

Los cambios observados en éste síntoma comparando ambos grupos (placebo y SLIT), fueron que , los pacientes tratados con SLIT mejoraron en un 86% mientras que con placebo mejoraron solamente el 31%, y comparando la falta de mejoría también entre ambos grupos (placebo y SLIT), encontramos que la falta de mejoría con SLIT que fue de 14% y con placebo fué de 69%, con un resultado estadísticamente significativo con un valor de $p= 0.00120$. (Tabla 2)

En el grupo de pacientes tratados con SLIT observamos un cambio favorable en el 86% de los casos comparado con el mismo grupo que no mejoró que fue el 14%, con una diferencia estadísticamente significativa con valor de $p= 0.00203$.

En el grupo de pacientes tratados con placebo, no tuvieron mejoría el 69% de los pacientes, mejoraron solo el 31% de los casos. La diferencia fue estadísticamente significativa con un valor de $p= 0.00499$.

Se analizó también el grado de mejoría, encontrando que de los pacientes que mejoraron con el tratamiento de SLIT, 58% lograron llegar a estar asintomáticos y 42% lograron algún grado de mejoría respecto a la severidad del prurito nasal. De los pacientes tratados con SLIT que no mejoraron, se observó que todos ellos permanecieron en el mismo nivel de severidad y ninguno empeoró. (Figura 2)

Analizando el grado de mejoría en los pacientes tratados con placebo que no mejoraron, 91% no tuvieron ningún cambio con respecto a la fase inicial pero en cambio se observó que 9% empeoraron en éste síntoma. (Tabla 7)

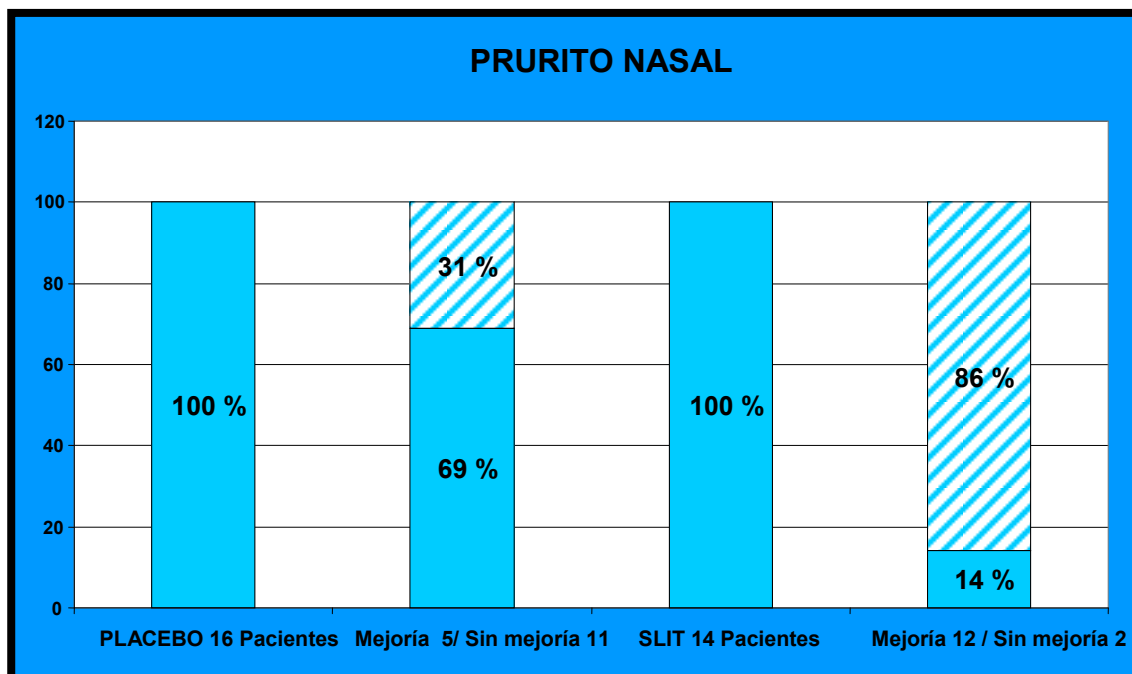


Figura 2. Prurito Nasal

PRURITO NASAL					
SLIT			CON PLACEBO		
Pacientes	14		Pacientes	16	
*Mejoría	12	86%	*Mejoría	5	31%
asintomáticos	7	58%	asintomáticos	1	20%
asint 3 a 0	5	42	asint 3 a 0	0	0
Asint 2 a 0	1	8	Asint 2 a 0	1	20
Asint 1 a 0	1	8	Asint 1 a 0	0	0
Mejor	5	42%	Mejor	4	80%
Mejor 3 a 1	2	17	Mejor 3 a 1	1	20
Mejor 3 a 2	1	8	Mejor 3 a 2	1	20
Mejor 2 a 1	2	17	Mejor 2 a 1	2	40
*Sin mejoría	2	14%	*Sin mejoría	11	69%
Peor	0	0%	Peor	1	9%
Peor 1 a 2	0	0	Peor 1 a 2	0	0
Peor 1 a 3	0	0	Peor 1 a 3	0	0
Peor 2 a 3	0	0	Peor 2 a 3	1	9
Igual	2	100%	Igual	10	91%
Igual 1 a 1	2	0	Igual 1 a 1	1	9
Igual 2 a 2	0	50	Igual 2 a 2	4	36
Igual 3 a 3	0	50	Igual 3 a 3	5	46

Tabla 7. Cambios en la intensidad del síntoma prurito nasal antes y después de SLIT ($p=0.00203$ con $N=14$) y con placebo ($p<0.0499$). (SLIT: $N=14$; Placebo: $N=16$)

5.3.3. RINORREA .

Los cambios observados comparando ambos grupos (placebo y SLIT) se encontró que los pacientes tratados con SLIT tuvieron una mejoría de 88% en la severidad de la rinorrea mientras que con placebo mejoró solo el 27%. Y comparando la falta de mejoría también en ambos grupos (placebo y SLIT), encontramos que el grupo de pacientes que no mejoraron con SLIT, fue de 12% y en el grupo de pacientes tratados con placebo no mejoró el 73%, un resultado significativo con un valor de $p=0.00120$. (Tabla 2.)

Analizando solo el grupo de pacientes tratado con SLIT, se observó que el 88% tuvo mejoría, mientras que no mostró mejoría el 12%, con una diferencia significativa de $p=0.00062$.

En el grupo de pacientes tratados con placebo no se observó mejoría en el 73% y hubo mejoría en solo 27% de los casos, con un valor comparativo de $p=0.0219$. (Figura 3).

Analizando el grado de mejoría de los pacientes de ambos grupos (SLIT y placebo) que obtuvieron mejoría, observamos que en el grupo tratado con SLIT, 64% lograron estar asintomáticos y 36% lograron algún nivel de mejoría.

De los pacientes que no obtuvieron mejoría con SLIT la totalidad permaneció igual que al inicio del estudio y ninguno empeoró.

Del grupo de pacientes tratado con placebo que no mejoraron, 87% permaneció igual que en la fase inicial y el 17% empeoró (Tabla 8).

RINORREA					
SLIT			CON PLACEBO		
Pacientes	16		Pacientes	16	
*Mejoría	14	88%	*Mejoría	4	27%
asintomáticos	9	64%	asintomáticos	1	25%
asint 3 a 0	6	43	asint 3 a 0	1	25
Asint 2 a 0	3	21	Asint 2 a 0	0	0
Asint 1 a 0	0	0	Asint 1 a 0	0	0
Mejor	5	36%	Mejor	3	75%
Mejor 3 a 1	0	0	Mejor 3 a 1	0	0
Mejor 3 a 2	2	14	Mejor 3 a 2	1	25
Mejor 2 a 1	3	21	Mejor 2 a 1	2	50
*Sin mejoría	2	12%	*Sin mejoría	12	73%
Peor	0	0%	Peor	2	17%
Peor 1 a 2	0	0	Peor 1 a 2	0	0
Peor 1 a 3	0	0	Peor 1 a 3	0	0
Peor 2 a 3	0	0	Peor 2 a 3	2	17
Igual	2	100%	Igual	10	83%
Igual 1 a 1	1	50	Igual 1 a 1	1	8
Igual 2 a 2	1	50	Igual 2 a 2	5	42
Igual 3 a 3	0	0	Igual 3 a 3	4	33

Tabla 8. Cambios en la intensidad del síntoma Rinorrea antes y después de SLIT *($p = 0.00062, N=16$) y de placebo ($p = 0.0219$ y $N= 16$).

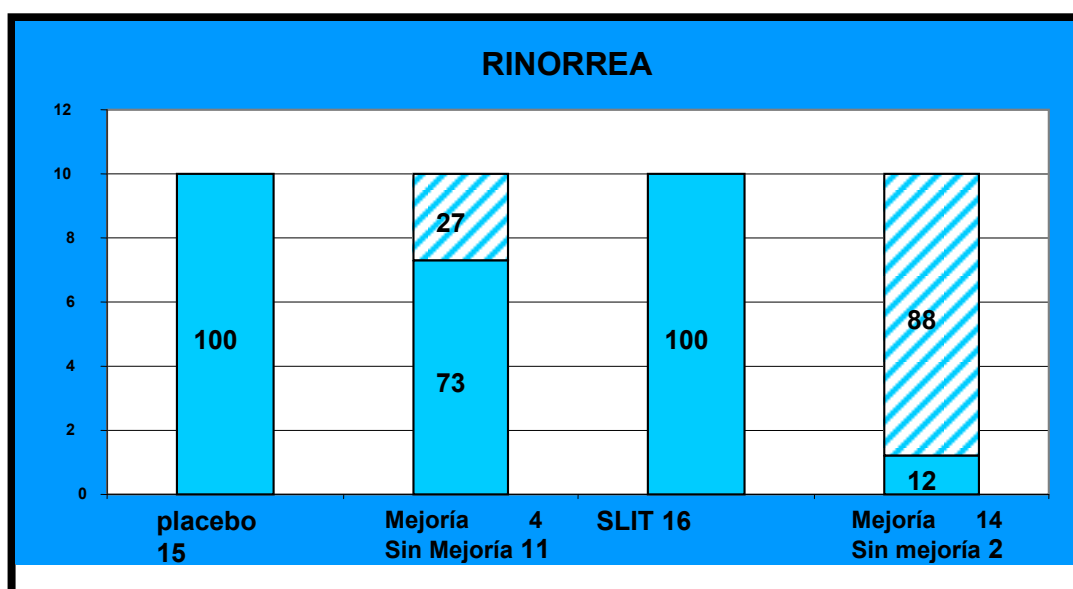


Figura 3. Rinorrea

5.3.4. ESTORNUDOS.

Los cambios observados en éste síntoma comparando ambos grupos (placebo y SLIT), se observó, que los pacientes tratados con SLIT que mejoraron fue de 88% mientras que los pacientes tratados con placebo mejoraron solamente el 25%, y comparando también en ambos grupos (SLIT y placebo) a los pacientes que no mejoraron, observamos que en el grupo de pacientes tratados con SLIT que no mejoraron fueron 12%, mientras que en el grupo de pacientes tratados con placebo que no mejoraron fue de 75%, resultando significativo con un valor de $p= 0.00037$. (Tabla 2).

Analizando los resultados en el síntoma estornudos, en el grupo de pacientes tratados con SLIT, se observó que el 88% de ellos mejoraron mientras que el 12% no mejoró, con una diferencia significativa de $p= 0.00062$.

En el grupo de pacientes tratado con placebo el 25% tuvieron mejoría y el 75% no obtuvo mejoría. La diferencia fué significativa con un valor de $p=$ de 0.0121. (Figura 4)

Analizando el grado de mejoría obtenido observamos que la totalidad del grupo de pacientes tratado con SLIT que obtuvieron mejoría, 86% disminuyeron de nivel de severidad (de nivel 3 a 1, 3 a 2 y de 2 a 1) y 14 % lograron estar asintomáticos comparado con la fase inicial. En éste mismo grupo de los pacientes tratados con SLIT pero que no obtuvieron mejoría encontramos que en el 100% no tuvieron ningún grado de cambio comparado con la fase inicial. El grado de cambio de los pacientes que fueron tratados con placebo que no obtuvieron mejoría fue de 83% comparado con la fase inicial; el 17% restante empeoró. (Tabla 9).

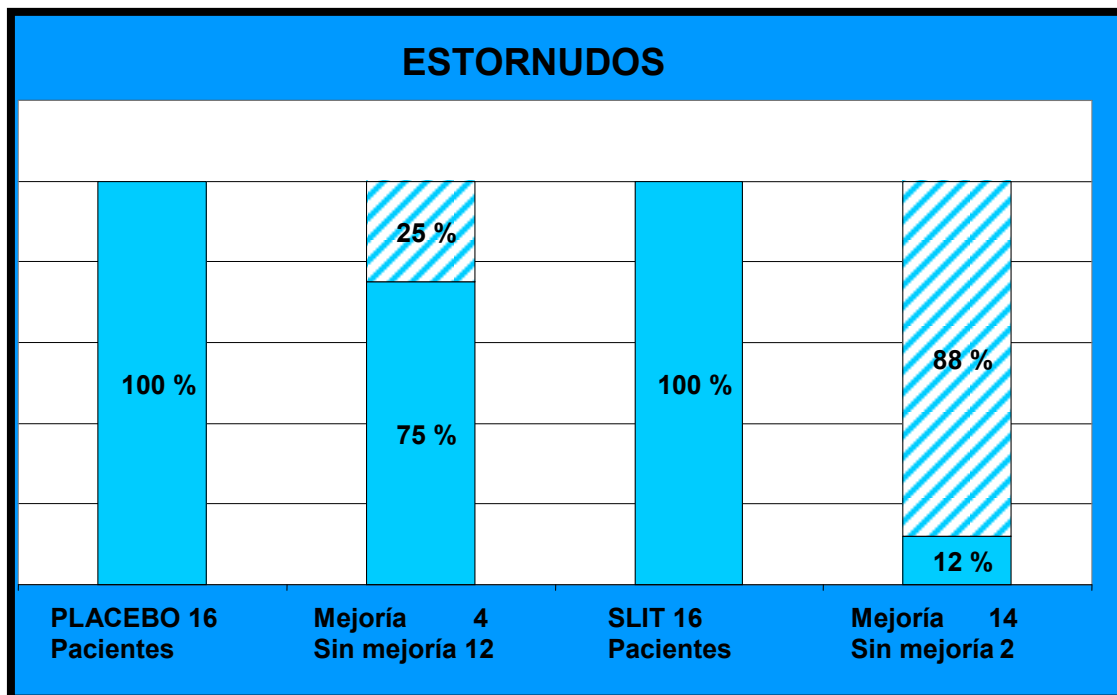


Figura 4. Estornudos

ESTORNUDOS					
SLIT			CON PLACEBO		
Pacientes	16		Pacientes	16	
*Mejoría	14	88%	*Mejoría	4	25%
asintomáticos	2	14%	asintomáticos	1	25%
asint 3 a 0	2	14	asint 3 a 0	0	0
Asint 2 a 0	0	0	Asint 2 a 0	1	25
Asint 1 a 0	0	0	Asint 1 a 0	0	0
Mejor	12	86%	Mejor	3	75%
Mejor 3 a 1	5	36	Mejor 3 a 1	0	0
Mejor 3 a 2	4	29	Mejor 3 a 2	2	50
Mejor 2 a 1	3	21	Mejor 2 a 1	1	25
*Sin mejoría	2	12%	*Sin mejoría	12	75%
Peor	0	0%	Peor	2	17%
Peor 1 a 2	0	0	Peor 1 a 2	0	0
Peor 1 a 3	0	0	Peor 1 a 3	0	0
Peor 2 a 3	0	0	Peor 2 a 3	2	17
Igual	2	100%	Igual	10	83%
Igual 1 a 1	0	0	Igual 1 a 1	2	17
Igual 2 a 2	1	50	Igual 2 a 2	5	41
Igual 3 a 3	1	50	Igual 3 a 3	3	25

TABLA 9. Cambios en la intensidad del síntoma estornudos antes y después de SLIT (N= 16. p 0.0062) y placebo (p 0.0121). Ambos resultados son significativos.

5.4. SÍNTOMAS FARÍNGEOS: (Ardor, dolor, prurito y Rinorrea posterior.)

5.4.1. PRURITO FARÍNGEO.

Los cambios observados en éste síntoma comparando a los dos grupos (con placebo y con SLIT), fueron como sigue: los pacientes tratados con SLIT mejoraron en un 91% mientras que con placebo mejoraron solamente el 46%, y comparando la falta de mejoría en el grupo con SLIT fue de 9% y en el grupo de placebo fue de 54%, resultando significativo con un valor de $p = 0.01962$ (Tabla 2).

En el grupo de pacientes tratados con SLIT se observó mejoría de 91% mientras que el 9% no tuvieron mejoría, con una diferencia significativa con valor de $p = 0.0276$.

En los pacientes tratados con placebo no obtuvieron mejoría 54% y 46% si la obtuvieron por lo que este resultado en particular no fue significativo estadísticamente con un valor de $p = 0.7012$. (Gráfica 5).

Al valorar el grado de mejoría del grupo de pacientes tratados con SLIT que mejoraron, 70% lograron estar asintomáticos de éste síntoma, y 30% tuvieron mejoría de diferentes grados.

Valorando también el grado de mejoría en el grupo de pacientes tratados con placebo que no mejoraron, 71% no tuvieron ningún cambio con respecto a la fase inicial y empeoraron el 29% de ellos (Tabla 10).

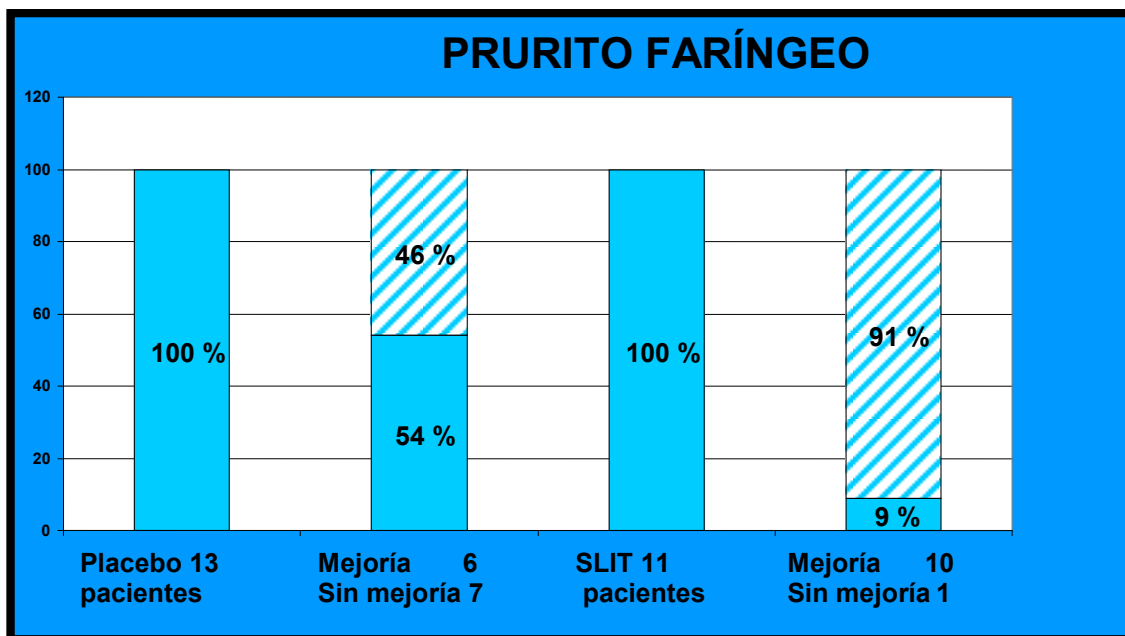


Figura 5. Prurito faríngeo.

PRURITO FARÍNGEO					
SLIT			CON PLACEBO		
Pacientes	11		Pacientes	13	
*Mejoría	10	91%	*Mejoría	6	46%
asintomáticos	7	70%	asintomáticos	2	33%
asint 3 a 0	1	10	asint 3 a 0	0	0
Asint 2 a 0	3	30	Asint 2 a 0	2	33
Asint 1 a 0	3	30	Asint 1 a 0	0	0
Mejor	3	30%	Mejor	4	67%
Mejor 3 a 1	2	20	Mejor 3 a 1	2	34
Mejor 3 a 2	0	0	Mejor 3 a 2	2	33
Mejor 2 a 1	1	10	Mejor 2 a 1	0	0
*Sin mejoría	1	9%	*Sin mejoría	7	54%
Peor	0	0%	Peor	2	29%
Peor 1 a 2	0	0	Peor 1 a 2	2	29
Peor 1 a 3	0	0	Ppeor 1 a 3	0	0
Peor 2 a 3	0	0	Peor 2 a 3	0	0
Igual	1	100%	Igual	5	71%
Igual 1 a 1	1	100%	Igual 1 a 1	2	29
igual 2 a 2	0	0	igual 2 a 2	2	29
igual 3 a 3	0	0	igual 3 a 3	1	13

Tabla 10. Cambios en la intensidad del síntoma “prurito faríngeo” antes y después de SLIT* ($p = 0.00276$ con $N = 11$) y con placebo.* ($p = 0.7012$ con $N = 13$, no significativo).

5.4.2. DOLOR FARÍNGEO.

Los cambios observados en éste síntoma comparando a los dos grupos (placebo y SLIT) , fueron que los pacientes tratados con SLIT mejoraron en un 80% mientras que con placebo mejoraron solamente el 12%, y comparando la falta de mejoría también entre los dos grupos (placebo y SLIT) se encontró que en el grupo tratado con SLIT no mejoró el 20% de los pacientes y en el grupo tratado con placebo, la falta de mejoría fue de 88%, resultando significativo con un valor de $p = 0.01494$ (Tabla 2).

Analizando el grupo de pacientes tratados con SLIT solamente, éstos obtuvieron mejoría 80% y no mejoraron el 20%. Con un valor no significativo de $p = 0.11626$ con $n = 5$.

Del grupo de pacientes tratados con placebo, no mejoraron el 88% y mostró mejoría el 12%. Lo cual al compararlo da una diferencia significativa con un valor de $p = 0.0171$. (Fig. 6)

Analizando el grado de mejoría de este síntoma en cada grupo, se encontró que los pacientes que mejoraron con SLIT, todos ellos se volvieron asintomáticos con respecto a la fase inicial. De los pacientes que no tuvieron mejoría con el tratamiento de SLIT el 100% se mantuvieron sin cambio al final del estudio y ninguno empeoró.

Respecto al grado de mejoría logrado en el grupo de pacientes con tratamiento de placebo que no obtuvieron mejoría , el 58% permanecieron sin cambio y el 42% empeoraron (Tabla 11).

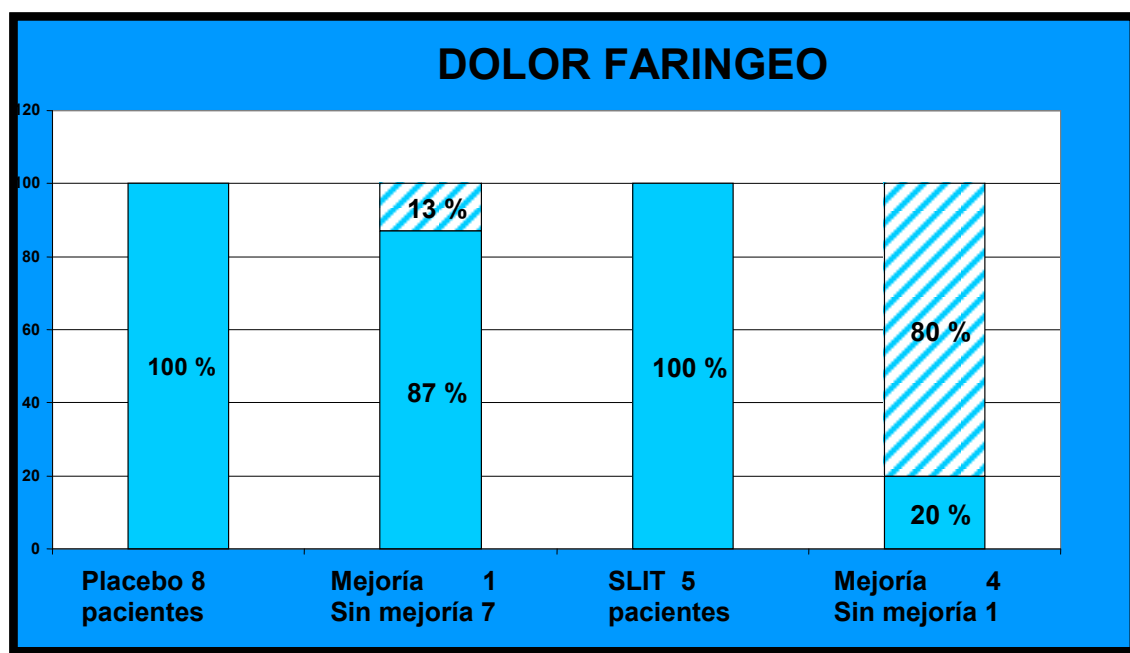


Figura 6. Dolor faríngeo.

DOLOR FARÍNGEO					
SLIT			CON PLACEBO		
Pacientes	5		Pacientes	8	
*Mejoría	4	80%	*Mejoría	1	12%
asintomáticos	4	100%	asintomáticos	0	0%
asint 3 a 0	2	50	asint 3 a 0	0	0
Asint 2 a 0	0	0	Asint 2 a 0	0	0
Asint 1 a 0	2	50	Asint 1 a 0	0	0
Mejor	0	0%	Mejor	1	100%
Mejor 3 a 1	0	0	Mejor 3 a 1	0	0
Mejor 3 a 2	0	0	Mejor 3 a 2	0	0
Mejor 2 a 1	0	0	Mejor 2 a 1	1	100
*Sin mejoría	1	20%	*Sin mejoría	7	88%
Peor	0	0%	Peor	3	42%
Peor 1 a 2	0	0	Peor 1 a 2	1	14
Peor 1 a 3	0	0	Peor 1 a 3	1	14
Peor 2 a 3	0	0	Peor 2 a 3	1	14
Igual	1	100%	Igual	3	58%
Igual 1 a 1	1	100%	Igual 1 a 1	1	14
Igual 2 a 2	0	0	Igual 2 a 2	3	44
Igual 3 a 3	0	0	Igual 3 a 3	0	0

Tabla 11. Cambios en la intensidad del síntoma dolor faríngeo antes y después de SLIT* (p= 0.11626 con N= 5, no significativo) y placebo* (p= 0.0171 con N= 8, significativo).

5.4.3. ARDOR FARÍNGEO.

Los cambios observados en éste síntoma comparando a los dos grupos (placebo y SLIT, fueron: que los pacientes del grupo tratado con SLIT mejoraron en un 86% mientras que el grupo tratado con placebo mejoraron solamente el 20%, y comparando la falta de mejoría entre el grupo tratado con SLIT y el grupo tratado con placebo, se encontró que el grupo tratada con SLIT que no mejoraron fueron el 14% y en el grupo tratado con placebo que no mejoraron fué de 80%, resultando significativo con un valor de $p = 0.01962$ (Tabla 2.).

En éste síntoma no se encontraron cambios significativos en el grupo tratado con SLIT comparando el inicio con el final del estudio, con un valor de $p = 0.08052$, con $n = 7$. aunque el 86% de los pacientes obtuvieron mejoría y en 14% no tuvieron cambio con relación a la fase inicial.

En el grupo de pacientes tratados con placebo, hubo cambio significativo ya que el 80% no tuvieron mejoría con respecto a la fase inicial y solo el 20% obtuvo mejoría., con un valor significativo de $p = 0.023$. (Figura 7).

Analizando el grado de cambio en los pacientes que mejoraron con el tratamiento de SLIT, observamos que la totalidad de ellos tuvieron cambio hasta estar asintomáticos respecto a la fase inicial.. De los pacientes que no mejoraron con SLIT, el 100% permaneció igual que en la fase inicial y ninguno empeoró.

El grado de cambio observado en el grupo de pacientes tratados con placebo que no obtuvieron mejoría, el 72% permanecieron igual que en la fase inicial y 28% empeoraron (Tabla 12).

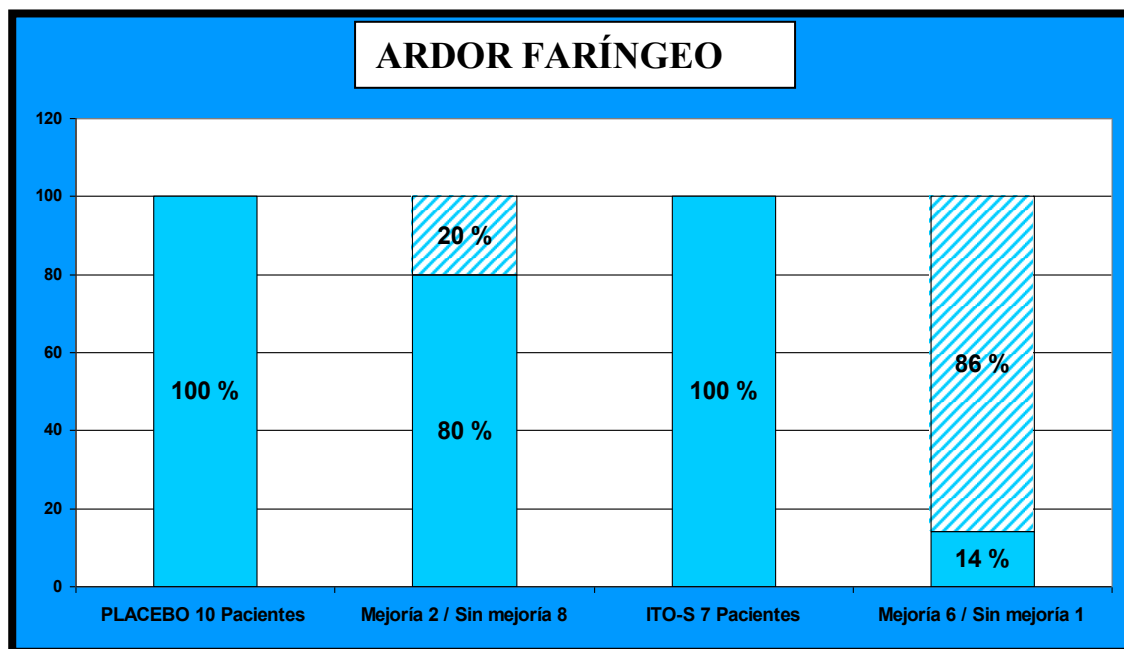


Figura 7. Ardor Faríngeo.

ARDOR FARÍNGEO					
SLIT			CON PLACEBO		
Pacientes	7		Pacientes	9	
*Mejoría	6	86%	*Mejoría	2	20%
asintomáticos	6	100%	asintomáticos	1	50%
asint 3 a 0	2	33	asint 3 a 0	1	50
Asint 2 a 0	0	0	Asint 2 a 0	0	0
Asint 1 a 0	4	67	Asint 1 a 0	0	0
Mejor	0	0%	Mejor	1	50%
Mejor 3 a 1	0	0	Mejor 3 a 1	0	0
Mejor 3 a 2	0	0	Mejor 3 a 2	1	50
Mejor 2 a 1	0	0	Mejor 2 a 1	0	0
*Sin mejoría	1	14%	*Sin mejoría	7	80%
Peor	0	0%	Peor	2	28%
Peor 1 a 2	0	0	Peor 1 a 2	0	0
Peor 1 a 3	0	0	Peor 1 a 3	1	10
Peor 2 a 3	0	0	Peor 2 a 3	1	20
Igual	1	100%	Igual	5	72%
Igual 1 a 1	1	1	Igual 1 a 1	4	58
Igual 2 a 2	0	0	Igual 2 a 2	1	14
Igual 3 a 3	0	0	Igual 3 a 3	0	0

Tabla 12. Cambios en la intensidad del síntoma ardor faríngeo antes y después de SLIT($p = 0.08052$ y $N = 7$, no significativo y placebo ($p = 0.023$ y $N = 9$)

5.4.4. RINORREA POSTERIOR.

Los cambios observados en éste síntoma comparando a los dos grupos (placebo y SLIT) fueron: que el grupo de pacientes tratados con SLIT mejoraron en un 87% mientras que con placebo mejoraron solamente el 14%, y comparando la falta de mejoría también entre los dos grupos (SLI y placebo), encontramos que en el grupo tratado con SLIT la falta de mejoría fue de 13% y en el grupo tratado con placebo fue de 86%, resultando significativo con un valor de $p= 0.00004$ (Tabla 2).

En el grupo tratado con SLIT, mejoraron el 87% de los pacientes y no mejoró un 13%, con una diferencia significativa entre estas dos medidas con $p= 0.00112$.

En el grupo de pacientes tratado con placebo solo mejoró el 14% y no mejoró el 86%. Al compararlo da una diferencia significativa con un valor de $p= 0.002$ (Figura 8).

Analizando el grado de mejoría de los pacientes que mejoraron de éste síntoma con el tratamiento de SLIT, 46% se volvieron asintomáticos y en 54% se redujo la severidad de éste síntoma ya que 30% cambiaron de grado 3 a 1, 8% de grado 3 a 2 y 16% de 2 a 1.

Del grupo de pacientes tratados con SLIT que no mejoraron el 100% permanecieron sin cambio que en la fase inicial, observando que ninguno empeoró.

Del grupo de pacientes tratados con placebo que no tuvieron mejoría, el 75% se mantuvo sin cambio respecto a la fase inicial y el 25% empeoró. (Tabla 13).

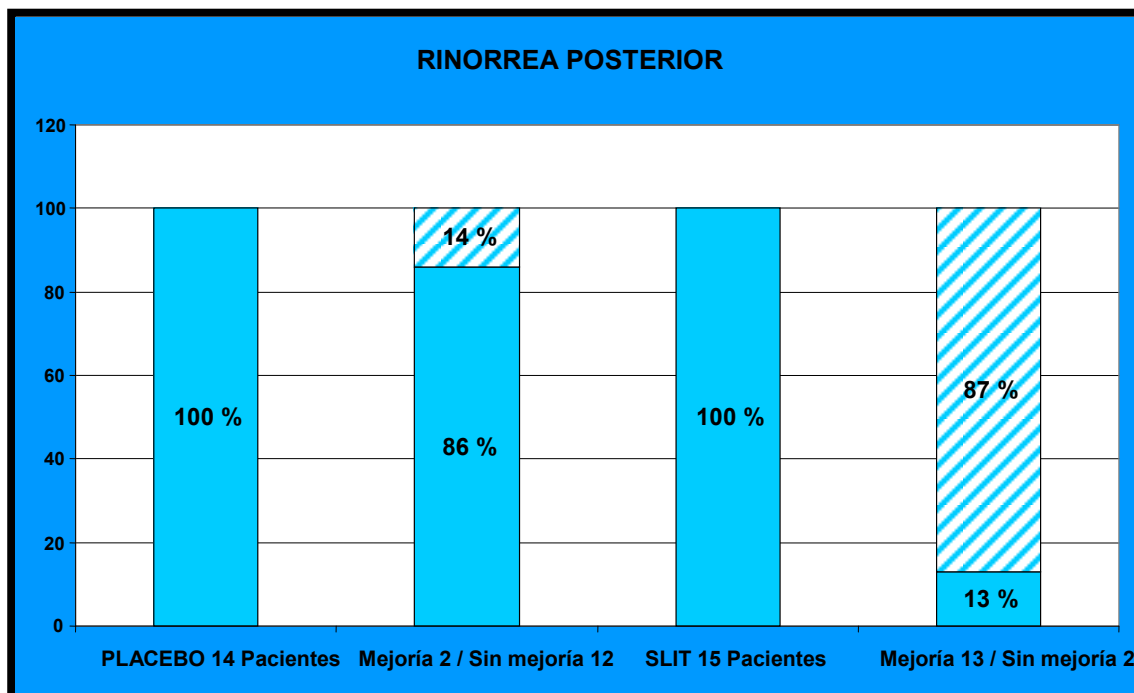


Figura 8. Rinorrea posterior.

RINORREA POSTERIOR					
SLIT			CON PLACEBO		
Pacientes	15		Pacientes	14	
Mejoría	13	87%	Mejoría	2	14%
asintomáticos	6	46%	asintomáticos	1	50%
asint 3 a 0	3	22	asint 3 a 0	0	0
Asint 2 a 0	1	8	Asint 2 a 0	1	50
Asint 1 a 0	2	16	Asint 1 a 0	0	0
Mejor	7	54%	Mejor	1	50%
Mejor 3 a 1	4	30	Mejor 3 a 1	0	0
Mejor 3 a 2	1	8	Mejor 3 a 2	1	50
Mejor 2 a 1	2	16	Mejor 2 a 1	0	0
Sin mejoría	2	13%	Sin mejoría	12	86%
Peor	0	0%	Peor	3	25%
Peor 1 a 2	0	0	Peor 1 a 2	3	25
Peor 1 a 3	0	0	Ppeor 1 a 3	0	0
Peor 2 a 3	0	0	Peor 2 a 3	0	0
Igual	2	100%	Igual	9	75%
Igual 1 a 1	2	100%	Igual 1 a 1	0	0
igual 2 a 2	0	0	igual 2 a 2	5	42
igual 3 a 3	0	0	igual 3 a 3	4	33

Tabla 13. Cambios en la intensidad del síntoma Rinorrea posterior antes y después de SLIT
 * (p = 0.00112 con N= 15) y con placebo* (p = 0.002 con N= 14).

5.5. SÍNTOMAS OCULARES: Ardor, prurito , epífora e hiperemia oculares.

5.5.1. HIPEREMIA OCULAR.

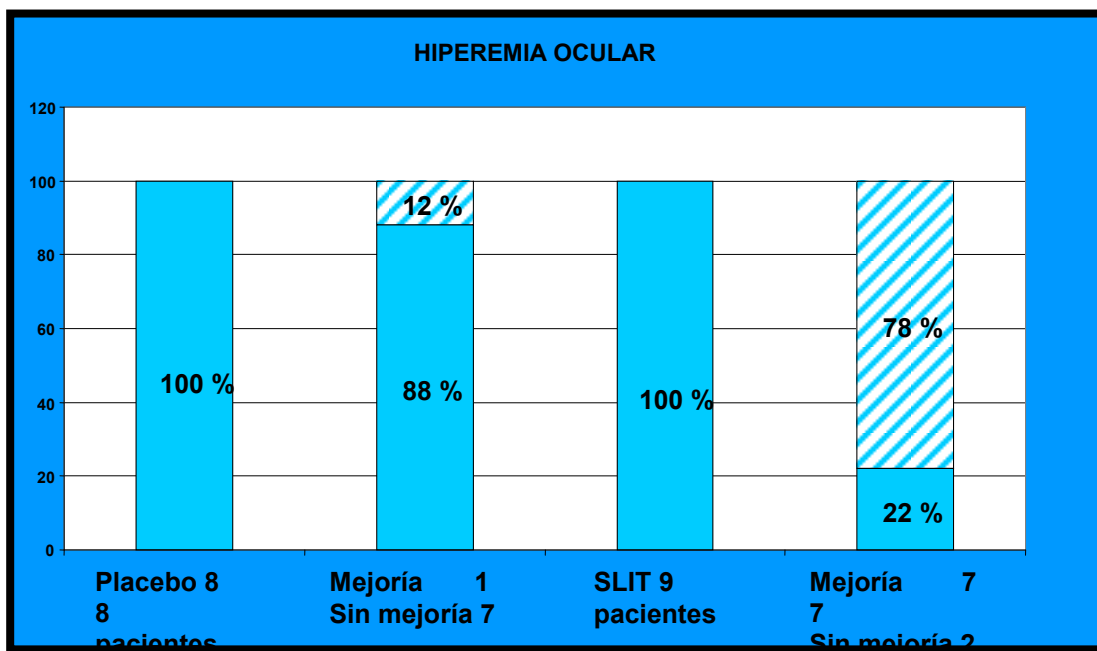
Los cambios observados en éste síntoma comparando ambos grupos (placebo y SLIT), fueron que, en el grupo de pacientes tratados con SLIT mejoraron en un 78% mientras que en el grupo tratado con placebo mejoraron solamente el 12%, y comparando también en ambos grupos (placebo y SLIT) respecto a la falta de mejoría encontramos que la falta de mejoría en el grupo tratado con SLIT fue de 22% mientras que con placebo fue de 88%, resultando significativo con un valor de $p= 0.00711$ (Tabla 2).

Analizando la mejoría en el grupo tratado con SLIT observamos que tuvieron mejoría en el 78% de los casos y no obtuvieron mejoría en el 22%, con una diferencia significativa de $p= 0.04281$.

Respecto al grupo de pacientes tratado con placebo obtuvieron mejoría solo en el 12% de los casos y no mejoraron el 88%, con un valor significativo en la comparación de $p=0.0171$.(Figura 9)

Analizando el grado de cambio ocurrido entre los pacientes que obtuvieron mejoría con la SLIT en el síntoma de “hiperemia ocular”, se observó que la totalidad logró estar asintomático en comparación con la fase inicial.

Analizando también el grado de cambio del grupo de pacientes que no mejoraron del grupo con tratamiento de placebo, la totalidad no tuvo cambio con respecto a la fase inicial (Tabla 14).



Gráfica 9. Hiperemia ocular

HIPEREMIA OCULAR					
SLIT			CON PLACEBO		
Pacientes	9		Pacientes	8	
*Mejoría	7	78%	*Mejoría	1	12%
asintomáticos	7	100%	asintomáticos	0	0%
asint 3 a 0	2	24	asint 3 a 0	0	0
Asint 2 a 0	1	14	Asint 2 a 0	0	0
Asint 1 a 0	4	57	Asint 1 a 0	0	0
Mejor	0	0%	Mejor	1	100%
Mejor 3 a 1	0	0	Mejor 3 a 1	0	0
Mejor 3 a 2	0	0	Mejor 3 a 2	1	0
Mejor 2 a 1	0	0	Mejor 2 a 1	0	100
*Sin mejoría	2	22%	*Sin mejoría	7	88%
Peor	0	0%	Peor	0	0%
Peor 1 a 2	0	0	Peor 1 a 2	0	0
Peor 1 a 3	0	0	Peor 1 a 3	0	0
Peor 2 a 3	0	0	Peor 2 a 3	0	0
Igual	2	100%	Igual	7	100%
Igual 1 a 1	2	100%	Igual 1 a 1	2	29
igual 2 a 2	0	0	igual 2 a 2	5	71
igual 3 a 3	0	0	igual 3 a 3	0	0

Tabla 14. Cambios en la intensidad del síntoma Hiperemia ocular antes y después de SLIT
 *(p= 0.04281 con N= 9) y con placebo *(p= 0.0171 con N=8)

5.5.2. ARDOR OCULAR.

Los cambios observados en éste síntoma comparando ambos grupos (placebo y SLIT), fueron que, del grupo de pacientes tratados con SLIT mejoraron en un 80% mientras que con placebo mejoraron solamente el 34%, y comparando la falta de mejoría también de ambos grupos (placebo y SLIT), observamos que en el grupo tratado con SLIT la falta de mejoría fue de 20% mientras en el grupo de pacientes tratado con placebo fue de 66%, resultando significativo con un valor de $p= 0.01962$ (Tabla 2).

En el grupo de pacientes tratados con SLIT, encontramos que mejoraron en el 80% y no mejoraron 20% de ellos, con una diferencia significativa con valor de $p = 0.02296$

En el grupo de pacientes tratados con placebo mejoraron el 34% y no mejoraron el 66% lo cual da una diferencia no significativa con valor de $p=0.1909$ (Figura 10)

Al analizar el grado de mejoría de los pacientes que mejoraron en el grupo tratado con SLIT, encontramos que el 88% se volvieron asintomáticos con respecto a la fase inicial y 12% tuvieron mejoría en la severidad y frecuencia de éste síntoma.

Analizando también el grado de cambio de los que no mejoraron de éste síntoma en el grupo de pacientes tratados con placebo, 66% no tuvieron ningún cambio comparado con la fase inicial y el 34% empeoró. (Tabla 15).

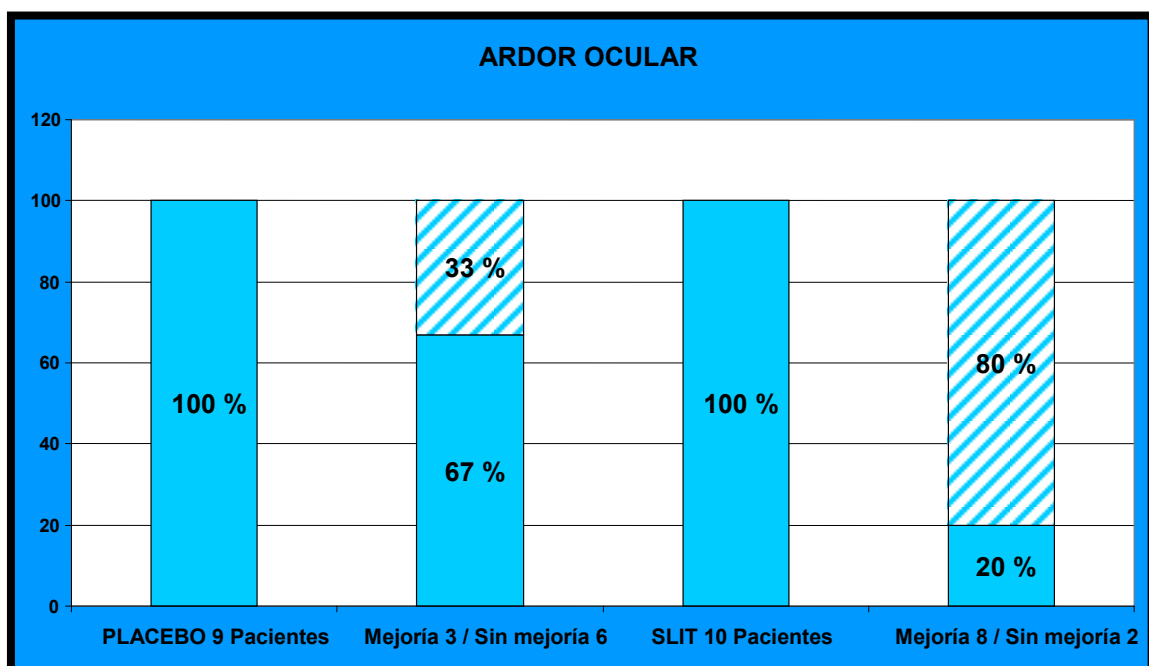


Figura 10. Ardor ocular.

ARDOR OCULAR					
SLIT			CON PLACEBO		
Pacientes	10		Pacientes	9	
*Mejoría	8	80%	*Mejoría	3	34%
asintomáticos	7	88%	asintomáticos	1	33%
asint 3 a 0	2	25	asint 3 a 0	0	0
Asint 2 a 0	2	25	Asint 2 a 0	0	0
Asint 1 a 0	3	38	Asint 1 a 0	1	33
Mejor	1	12%	Mejor	2	67%
Mejor 3 a 1	0	0	Mejor 3 a 1	0	0
Mejor 3 a 2	0	0	Mejor 3 a 2	2	67
Mejor 2 a 1	1	10	Mejor 2 a 1	0	0
*Sin mejoría	2	20%	*Sin mejoría	6	66%
Peor	0	0%	Peor	2	34%
Peor 1 a 2	0	0	Peor 1 a 2	0	0
Peor 1 a 3	0	0	Peor 1 a 3	0	0
Peor 2 a 3	0	0	Peor 2 a 3	2	34
Igual	2	100%	Igual	4	66%
Igual 1 a 1	2	100%	Igual 1 a 1	2	33
igual 2 a 2	0	0	igual 2 a 2	0	0
igual 3 a 3	0	0	igual 3 a 3	2	33

Tabla 15. Cambios en la intensidad del síntoma Ardor ocular antes y después de SLIT
 *(p= 0.02296 con N=10) y con placebo *(p= 0.1909 con N= 9 no significativo).

5.5.3. PRURITO OCULAR.

Los cambios observados en éste síntoma comparando ambos grupos (placebo y SLIT), fueron que, en el grupo de pacientes tratados con SLIT mejoraron en un 91% mientras que en el grupo tratado con placebo mejoraron solamente el 30%, y comparando la falta de mejoría también entre los dos grupos (placebo y SLIT), encontramos que la falta de mejoría en el grupo de pacientes tratado con SLIT fue de 9% y en cambio en el grupo tratado con placebo fue de 70%, resultando significativo con un valor de $p= 0.02296$ (Tabla 2).

En el grupo de pacientes tratados con SLIT mejoraron el 91% y el 9% no mejoró, siendo significativo con una $p= 0.00276$.

En el Grupo tratado con placebo mejoraron el 30% y no obtuvieron mejoría el 70%, la diferencia en este caso no fue significativa con un valor de $p= 0.1039$. (Figura 11).

Analizando el grado de cambio en este síntoma, observamos que del grupo de pacientes tratados con SLIT que mejoraron, el 70% se volvieron asintomáticos con respecto a la fase inicial y el 30% tuvieron algún grado de mejoría en severidad y frecuencia de éste síntoma.

De los pacientes tratados con placebo que no mejoraron el 86% se mantuvieron en el mismo nivel de severidad que al inicio del tratamiento y 14% empeoraron. (Tabla 16).

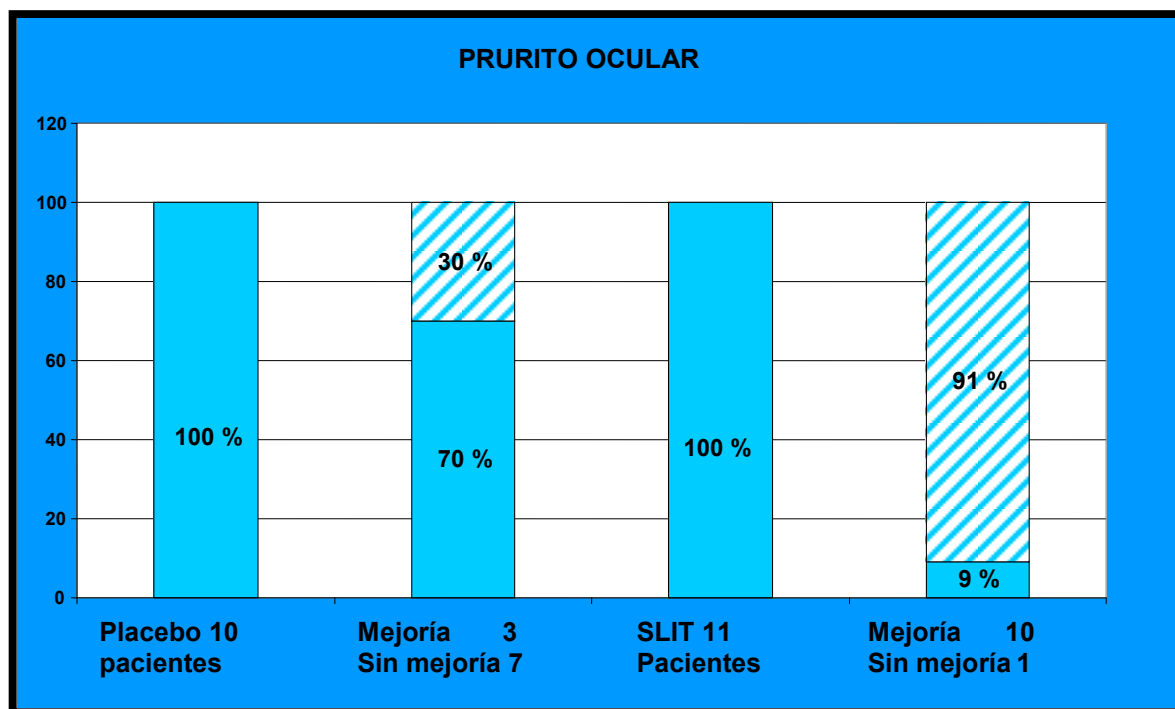


Figura 11. Prurito ocular.

PRURITO OCULAR					
SLIT			CON PLACEBO		
Pacientes	11		Pacientes	10	
Mejoría	10	91%	Mejoría	3	30%
asintomáticos	7	70%	asintomáticos	1	33%
asint 3 a 0	1	10	asint 3 a 0	0	33
Asint 2 a 0	4	40	Asint 2 a 0	0	0
Asint 1 a 0	2	20	Asint 1 a 0	1	0
Mejor	3	30%	Mejor	2	67%
Mejor 3 a 1	0	0	Mejor 3 a 1	1	33
Mejor 3 a 2	0	0	Mejor 3 a 2	1	34
Mejor 2 a 1	3	30	Mejor 2 a 1	0	0
Sin mejoría	1	9%	Sin mejoría	7	70%
Peor	0	0%	Peor	1	14%
Peor 1 a 2	0	0	Peor 1 a 2	1	14
Peor 1 a 3	0	0	Peor 1 a 3	1	0
Peor 2 a 3	0	0	Peor 2 a 3	0	0
Igual	1	100%	Igual	6	86%
Igual 1 a 1	1	100%	Igual 1 a 1	1	14
Igual 2 a 2	0	0	Igual 2 a 2	4	58
Igual 3 a 3	0	0	Igual 3 a 3	1	14

Tabla 16. Cambios en la intensidad del síntoma Prurito ocular antes y después de SLIT *(p= 0.00276 con N= 11) y con placebo *(p= 0.1039 con N= 10, no significativo).

5.5.4. EPÍFORA.

Los cambios observados en éste síntoma comparando ambos grupos (placebo y SLIT, fueron que en el grupo de pacientes tratados con SLIT mejoraron un 80% mientras que en el grupo tratado con placebo mejoraron solamente el 10%, y analizando la falta de mejoría también en ambos grupos (placebo y SLIT), encontramos que la falta de mejoría en el grupo tratado con SLIT fue de 20% y en el grupo tratado con placebo fue de 90%, resultando significativo con un valor de $p= 0.00165$ (Tabla 2).

En el grupo tratado con SLIT obtuvieron mejoría el 80% de los pacientes y 20% no mejoraron, con una diferencia estadísticamente significativa de $p= 0.02296$.

En el grupo de pacientes tratado con placebo solo mejoró el 10% de los casos y no tuvieron mejoría el 90% de éste grupo, con una diferencia significativa de $p= 0.005$. (Figura 12)

Analizando el grado de mejoría en este síntoma en el Grupo de pacientes tratados con SLIT que mejoraron, la totalidad logró cambiar a estar asintomático con respecto a la fase inicial.

El grado de cambio obtenido en el grupo de pacientes tratado con placebo que no mejoraron encontramos que 88% no tuvieron cambio comparado con la fase inicial y 12% empeoraron. (Tablas 17).

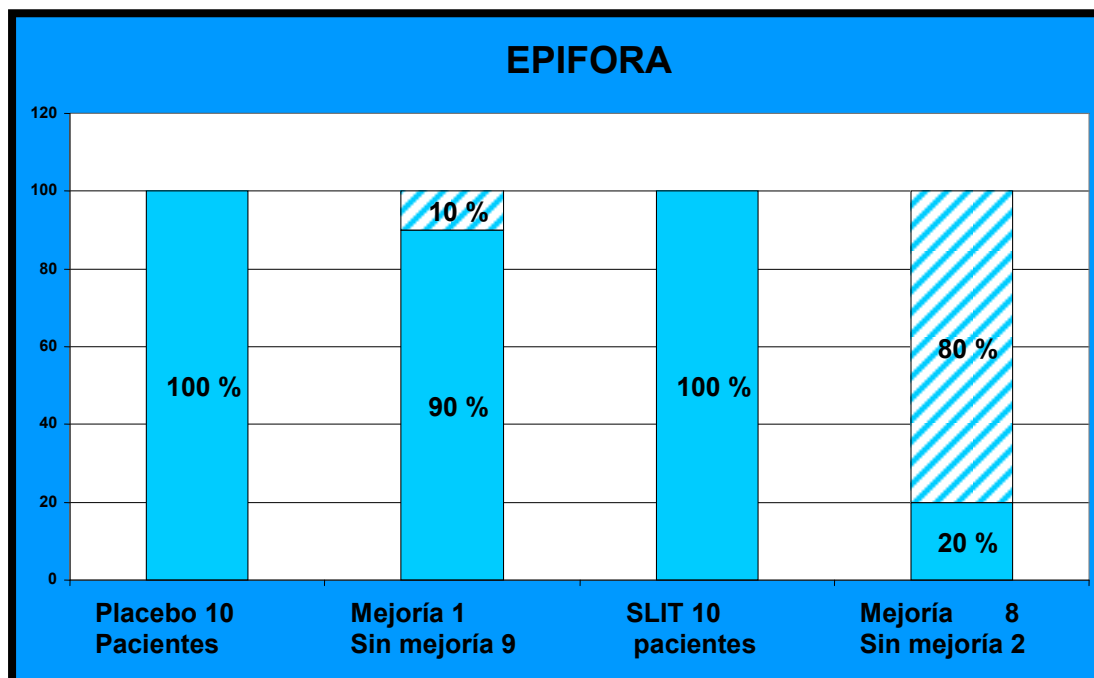


Figura 12. Epífora.

EPIFORA					
SLIT			CON PLACEBO		
Pacientes	10		Pacientes	10	
Mejoría	8	80%	Mejoría	1	10%
asintomáticos	8	100%	asintomáticos	0	0%
asint 3 a 0	1	13	asint 3 a 0	0	0
Asint 2 a 0	1	13	Asint 2 a 0	0	0
Asint 1 a 0	6	74	Asint 1 a 0	0	0
Mejor	0	0%	Mejor	1	100%
Mejor 3 a 1	0	0	Mejor 3 a 1	0	0
Mejor 3 a 2	0	0	Mejor 3 a 2	0	0
Mejor 2 a 1	0	0	Mejor 2 a 1	1	100
Sin mejoría	2	20%	Sin mejoría	9	90%
Peor	1	50%	Peor	1	12%
Peor 1 a 2	1	50	Peor 1 a 2	1	12
Peor 1 a 3	0	0	Peor 1 a 3	0	0
Peor 2 a 3	0	0	Peor 2 a 3	0	0
Igual	1	50%	Igual	8	88%
Igual 1 a 1	1	50%	Igual 1 a 1	3	33
igual 2 a 2	0	0	igual 2 a 2	2	22
igual 3 a 3	0	0	igual 3 a 3	3	33

Tabla 17. Cambios en la intensidad del síntoma Epífora antes y después de SLIT*(p= 0.005 con N= 10) y de placebo *(p= 0.02296 con N= 10)

5.6. CAMBIOS EN EL USO DE MEDICACIÓN SINTOMÁTICA.

Hubo cambios significativos también en el uso de medicación sintomática encontrando que en el grupo de pacientes tratado con SLIT, el 94% redujeron o eliminaron el uso de medicación sintomática durante el tratamiento, a comparación del grupo de pacientes tratado con placebo en los cuales el 80% de los pacientes continuaron utilizándolos en la misma medida que antes del inicio del tratamiento. (Figura 13)

Encontrando que estos resultados también fueron estadísticamente significativos con un valor de $p= 0.000106$. (Tabla 18)

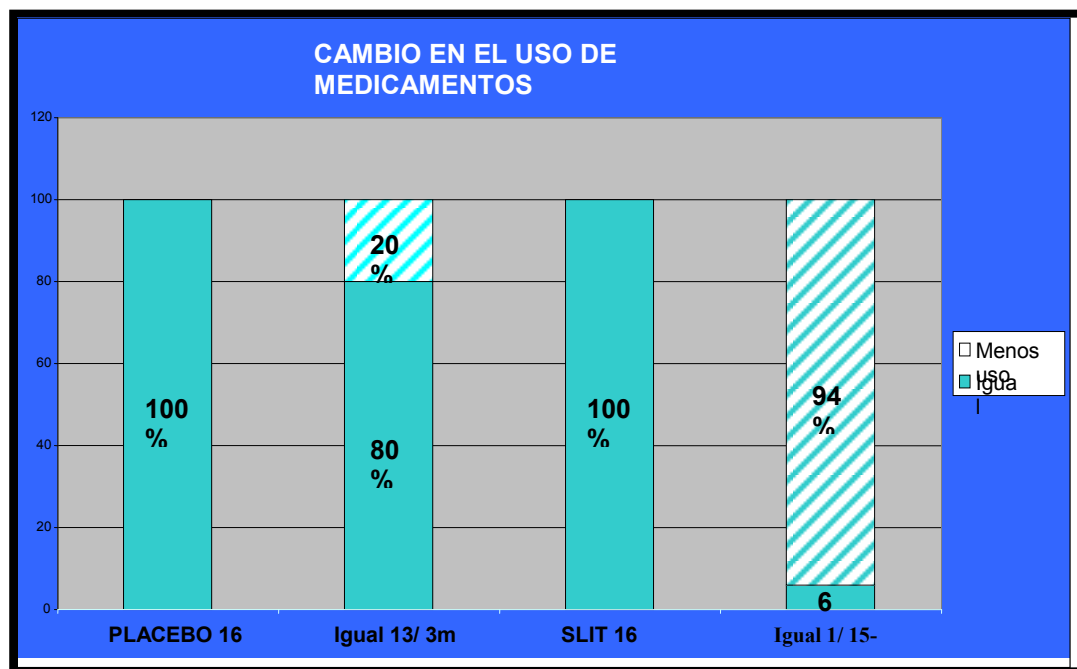


Figura 13. Cambio en el uso de medicamentos.

CAMBIOS EN EL USO DE MEDICAMENTOS ANTES Y DESPUÉS DEL TRATAMIENTO				
	INMUNOTERAPIA		PLACEBO	
	N	%	N	%
IGUAL	1	6%	13	80%
MAS USO	0	0	0	0
MENOS USO	15	94%	3	20%
TOTAL	16	100%	16	100%

Tabla 18. Cambios en el uso de medicamentos sintomáticos. $p= 0.000106$

5.7. PRUEBAS CUTÁNEAS.

Las pruebas cutáneas realizadas antes de iniciar el tratamiento en la fase de lavado, fueron positivas para varios alérgenos, entre 1 y 3 cruces para la batería de 32 aeroalérgenos mas comunes incluyendo el *Dermatophagoides*. El formato de pruebas cutáneas se menciona en el Anexo 3 que incluyó pólenes, hongos e inhalantes del medio ambiente.

Las pruebas cutáneas fueron realizadas antes del inicio del tratamiento en la fase 0 y a los 6 meses al concluirlo.(Fase 4).

En el grupo tratado con SLIT a los 6 meses de iniciado el tratamiento con SLIT se observó que en el 50% de los casos la reacción cutánea permaneció sin cambio comparado a la fase inicial y en 50% las pruebas cutáneas se negativizaron o se disminuyeron. ($p= 0.00001$). (Figura 14) (Tabla 19)

En el grupo tratado con placebo, ningún paciente redujo o negativizó las pruebas ya que el 75% de los casos permaneció igual y en 25% aumentó la respuesta de 2 a 3 cruces.

El grado de cambio mostrado al repetir las pruebas cutáneas al finalizar el estudio (fase 4), muestra que en el grupo de pacientes tratados con SLIT que mejoraron (50%) se encontró que la reducción completa de la reactividad cutánea ocurrió en el 25% de éste grupo y el restante 25% redujeron su reactividad, ya que de éstos, 6% disminuyeron la respuesta de dos cruces (++) a 0 cruces y 19% de una cruz(+) a 0 cruces. Con una diferencia significativa de $p= 0.005089$. (Fig. 14, Tabla 20).

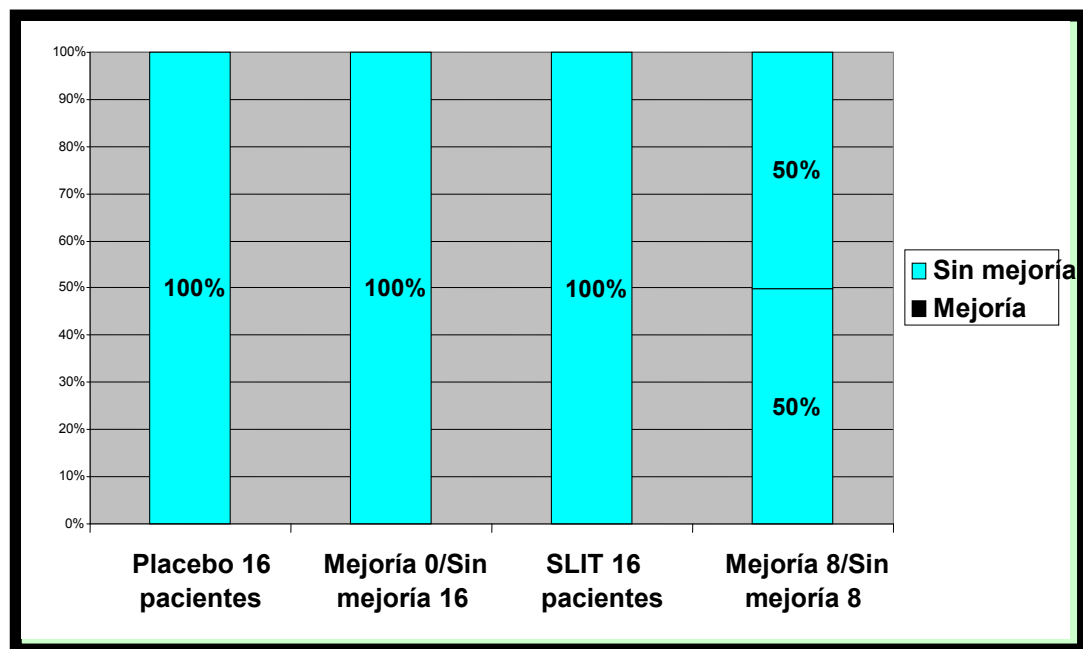


Figura 14. Cambios en las Pruebas cutáneas antes y después de SLIT y de placebo

PRUEBAS CUTÁNEAS				
SLIT			Placebo	
Positividad	N	%	N	%
Se neg	4	25	0	0
Se <	4	25	0	0
Se >	8	50	4	25
Sin modif	0	0	12	75
TOTAL	16	100	16	100

Tabla 19. Cambios en la positividad de las P.C. antes y después de la SLIT y placebo. ($p= 0.00001$)

PRUEBAS CUTÁNEAS				
Positividad + Antes y después de SLIT o placebo	Inmunoterapia		placebo	
	N	%	N	%
2 a 0	1	6	0	0
1 a 0	3	19	0	0
3 a 2	3	19	0	0
2 a 1	1	6	0	0
2 a 3	0	0	4	25
Sin modif	8	50	12	75
	16	100	16	100

Tabla 20. Cambios en el grado de positividad de las Pruebas Cutáneas antes y después de SLIT y placebo (p= 0.0050).

5.8. EOSINÓFILOS EN MUCOSA NASAL

En la respuesta a la citología nasal antes y después del tratamiento con SLIT y con placebo, se observó que en los pacientes que recibieron SLIT, el hallazgo de eosinófilos en la mucosa nasal fue que en el 75% se mantuvieron igual que al inicio del estudio y 25% redujeron sus cifras de eosinófilos.

Los cambios observados comparando la fase inicial con la final del estudio fueron que en el 37% de los pacientes del grupo tratado con SLIT, se redujo la cifra de eosinófilos de dos y tres cruces a una cruz. En cambio en el 63% de los pacientes restantes permanecieron igual con una cruz. (Tabla 21)

En el grupo de pacientes tratados con placebo el 75% permanecieron sin cambio comparado con el inicio del tratamiento y 25% redujeron sus cifras de eosinófilos en mucosa nasal,

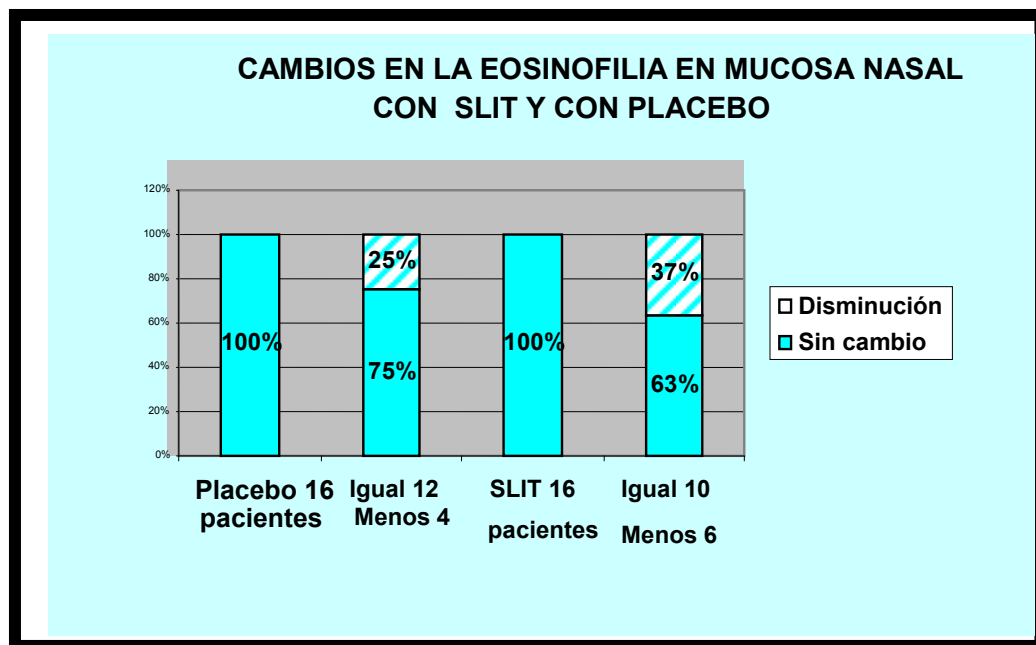


Figura 15. Cambios en el grado de positividad de eosinófilos en mucosa nasal antes y después de SLIT y placebo. No significativo.

EOSINOFILIA EN MUCOSA NASAL				
	SLIT		Placebo	
	Inicial	Final	Inicial	Final
1+	63%	88%	94%	94%
2++	31%	12%	6%	6%
3+++	6%	0	0	0

Tabla 21. Cambio en la eosinofilia de mucosa nasal después de SLIT.

5.9. EOSINOFILIA EN SANGRE.

La eosinofilia en sangre en la fase 0 en los 32 pacientes incluidos en el estudio, fue positiva con más de 5% en 25% de los pacientes solamente y en 75% la eosinofilia en sangre fue menor al 5%.

De los pacientes incluidos con SLIT, 31% mantuvieron las cifras de eosinofilia en sangre (25%) sin modificaciones o aumentaron la cifra de eosinófilos (6%), mientras que en el 69% las cifras se redujeron. Hay diferencia significativa con valor de $p= 0.00382$. (Figura 16)

Del grupo de pacientes tratado con placebo 87% permaneció igual (50%) o aumentaron (37%) las cifras de eosinófilos en sangre comparado al inicio del estudio y 13% de este mismo grupo mostraron reducción en estas cifras. (Tabla 21)

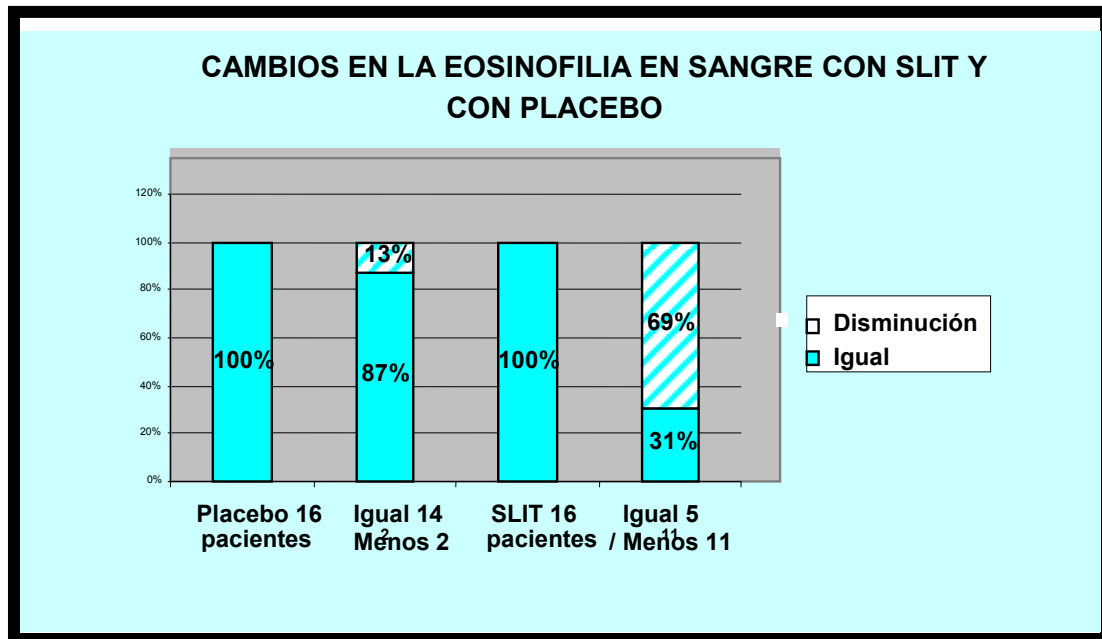


Figura 16. Cambio en la eosinofilia en sangre antes y después de SLIT y placebo

CAMBIOS EN LA EOSINOFILIA EN SANGRE ANTES Y DESPUÉS DE SLIT Y PLACEBO				
CON PLACEBO			CON SLIT	
	N	%	N	%
=	8	50	4	25
<	2	13	11	69
>	6	37	1	6
TOTAL	16	100%	16	100%

Tabla 22. Cambios en la eosinofilia en sangre antes y después de SLIT y placebo. $p= 00382$

5.10. NIVELES SÉRICOS DE IgE.

Los niveles de IgE total en sangre se realizó solo como criterio de inclusión en la fase 0 inicial y ésta fluctuó entre 110 a 930 UI considerándose los valores normales en 100 UI.

Del total de pacientes incluidos en el estudio (n=32), el 31% de los pacientes tuvieron niveles de IgE total de 100 a 200 UI, el 38% tuvieron de 201 a 300 UI y 31% tuvieron niveles de 301 a 1000 UI. (Tabla 23)

DETERMINACIÓN DE IgE INICIAL						
	SLIT		PLACEBO		TOTAL	
	Pac	%	Pac	%	Pac %	
100 a 200 Un	4	25%	6	38%	10	31%
201 a 300 Un	7	44%	5	31%	12	38%
301 a 1000 Un	5	31%	5	31%	10	31%
TOTAL	16	100%	16	100%	32	100%

Tabla 23. Determinación inicial de IgE total en los pacientes estudiados.

5.11. NIVELES DE IgE ESPECÍFICA PARA *DERMATOPHAGOIDES PTERONYSIMMUS*.

La totalidad de los pacientes incluidos en el estudio tuvieron positividad a Der p 1 en el inicio del estudio, como requisito de inclusión

CAPÍTULO 6

DISCUSIÓN

En el presente estudio se comparó la eficacia clínica de la administración de SLIT *versus* placebo en pacientes adultos con rinitis alérgica crónica por *Dermatophagoides pteronyssinus*. Este estudio fue llevado a cabo como doble ciego placebo controlado y obtuvimos resultados satisfactorios a los 6 meses de tratamiento con SLIT, mostrando mejoría estadísticamente significativa al reducirse todos los síntomas característicos de la rinitis alérgica (obstrucción nasal, prurito, rinorrea y estornudos) en un porcentaje mayor al 80% en porcentaje global. Se destaca también una mayor reducción en los síntomas nasales comparado con los síntomas oculares y faríngeos que regularmente acompañan a la sintomatología nasal.

Es importante señalar que la mejoría en la calidad de vida de éstos pacientes se basa principalmente en los cambios que ocurren en la frecuencia, persistencia y severidad de la sintomatología (según el documento ARIA, 2008) más que en otros parámetros. Por esta razón se le dió importancia central en éste estudio a la evaluación de mejoría mostrada por cada uno de los pacientes.

Estos resultados concuerdan con otros obtenidos en estudios similares. En la quizá mas grande e importante revisión y meta-análisis sobre el uso de SLIT en población adulta y pediátrica, publicada en el 2002 por Malling, se analizaron 23 estudios publicados, en los que se usó SLIT como tratamiento, en seis de ellos (26%) se reportó evidencia de mejoría clínica significativa con el uso de SLIT; en ocho (35%) se sugería una posible eficacia y nueve (39%) de ellos no reportaron efecto estadísticamente significativo sobre la sintomatología o mejoría clínica. (Malling HJ. 2002).

Cuatro datos y/o conclusiones de suma importancia, además de lo referido, se desprenden de este trabajo analítico de la literatura sobre la SLIT y que tienen impacto sobre nuestro trabajo: primero, el autor critica el diseño inadecuado de los diferentes estudios con respecto al número de pacientes incluidos en cada trabajo analizado, que pudiera afectar la evaluación positiva de la SLIT. En ese sentido, el presente trabajo de observación experimental en los pacientes se concluyó justo cuando el reporte de Malling fue publicado. Sin embargo, nuestro trabajo se hizo en base al consenso de la literatura más significativa de su tiempo (Malling 1998, Weiner 1996, Weiner 1997, Durham 1998, Bousquet 1998), para evitar dificultades y inconsistencias en la interpretación de los resultados, con una metodología directa y enfocada principalmente hacia los aspectos clínicos mas que hacia aspectos inmunológicos de laboratorio, según fué igualmente recomendado por éste autor (Malling 1998 y 2002). En éste mismo sentido, sus recomendaciones se refieren principalmente a los estudios que muestran una dudosa eficacia de la SLIT en relación a un número pequeño de pacientes estudiados, lo cual es lo contrario a lo observado en nuestro

trabajo en que dos grupos de 16 pacientes cada uno (SLIT vs Placebo) mostraron una eficacia clínica evidente. Es necesario destacar que un aspecto señalado por Malling en cuanto a la distribución rigurosa al azar de los grupos de pacientes fue llevada a cabo *a priori*, antes de que la recomendación fuese emitida, lo que da al presente trabajo una estructura válida de acuerdo a los estándares sugeridos por el autor.

Segundo, éste autor hace especial énfasis en la necesidad de hacer más estudios en SLIT antes de considerar completamente abierta esta forma de tratamiento. En ese sentido, nuestros resultados son no solo concordantes con la recomendación de Malling al mostrar, con base objetiva y mensurable, un beneficio de la SLIT sobre el placebo, sino que son pertinentes para la búsqueda de consenso en el uso de SLIT en diferentes poblaciones y en América Latina en particular (Malling 2002 y Baena y cols. 2008). Sobre este punto, el actual es uno de los pocos estudios placebo controlado hechos en población mexicana adulta.

Tercero, y como un dato de suma importancia, Malling también refiere que, para que el paciente perciba una disminución real y tangible en la sintomatología y que esto se interprete como mejoría clínica, es necesario que los síntomas se reduzcan en un aproximado de 30% y que al mismo tiempo exista una reducción en el uso de medicamentos para el control sintomático. Este aspecto de la reducción del uso de medicamentos es fundamental y también fue observado y demostrado en nuestros resultados y lo consideramos el principal parámetro de eficacia clínica en la práctica alergológica diaria, por encima de

cambios en parámetros inmunológicos y pruebas de provocación (Malling, 2002).

En cuanto al metanálisis de Malling, que fue uno de los primeros de su tipo, sobre SLIT, tiene la desventaja de que considera por igual, dentro del grupo analizado, estudios hechos en niños y en adultos. Para evitar esto elegimos hacer el presente estudio solo en adultos.

Por otro lado y mas recientemente, el metanálisis llevado a cabo por Penagos y cols en 2006 (incluyendo en el grupo de trabajo a Dr. Martin Penagos del Hospital Siglo XXI, IMSS y al Dr. José G Huerta del INP, México) los autores dirigieron su análisis a los artículos publicados en referencia a la población pediátrica exclusivamente, en el cual se revisaron 10 artículos publicados (que reunieron los criterios de evaluación y eran DBPC) de 1990 al 2004 con SLIT en niños con rinitis alérgica. Ellos encontraron que de 245 pacientes totales tratados con SLIT vs 239 pacientes tratados con placebo, hubo reducción estadísticamente significativa en la frecuencia de los síntomas nasales y una reducción significativa asimismo en el uso de medicación sintomática al usar SLIT. Su conclusión fue que la SLIT como forma de tratamiento, es una medida segura y eficaz en la población pediátrica. Ellos consideraron también, al igual que en nuestro estudio y lo reportado por Malling, la reducción de la sintomatología y el registro del uso de medicación sintomática como los principales indicadores de eficacia clínica (Penagos y cols, 2006)

Marogna y cols en 2008 realizaron un estudio en 144 niños con diagnóstico de rinitis alérgica con y sin asma que fueron tratados con SLIT por 3 años; ellos estudiaron el efecto preventivo que se logra con SLIT, referente a la medición

de la sensibilización a nuevos alérgenos después de SLIT comparado con un grupo control, encontrando nuevas sensibilizaciones en 35% de los controles y solo en 3% de los pacientes con SLIT, además de la disminución de la sintomatología en el primer año de tratamiento, hubo una adherencia de 80% en el 73% de los pacientes y solo un paciente reportó reacción adversa local (prurito), considerando estos resultados como un efecto preventivo de la SLIT. (Marogna 2008). En nuestro estudio encontramos también un efecto favorable hacia la reducción de la sensibilidad cutánea a nuevos alérgenos demostrada con la reducción de la positividad a alérgenos después de SLIT ya que en el 50% de los pacientes estudiados redujeron la sensibilidad cutánea, mientras los tratados con placebo no tuvieron ningún cambio en la positividad.

En éste mismo sentido, Martínez en el 2005 en un estudio retrospectivo de 30 pacientes adultos con SLIT encontró una reducción en la sensibilidad cutánea de 53.3% y una reducción de la sintomatología de 73%. (Martínez 2005). Sin embargo, estos autores usaron la SLIT por un período de tres años.

En el estudio multicéntrico realizado por Durham en el 2006 en 55 centros de 8 países, en los que se incluyeron 855 pacientes adultos con SLIT por 8 semanas, se encontró una reducción en el número de síntomas del 16% y en el uso de medicación sintomática en un 28%. Se concluyó que la SLIT era bien tolerada y que mejora considerablemente la calidad de vida de los pacientes. (Durham 2006).

Por otro lado, en el análisis de la SLIT en adultos, publicado en el 2003 por el *Blue Cross-Blue Shield Association Medical Advisory Panel*, señalan que los estudios para valorar mejoría, comúnmente miden 1) los síntomas alérgicos, 2)

el uso de medicación de rescate, 3) calidad de vida y 4) frecuencia de visitas a la sala de urgencias . Este panel de expertos analizó la evidencia disponible en la literatura sobre eficacia de la SLIT utilizando éstos parámetros. Se identificaron 23 estudios DBPC incluyendo en total 816 pacientes con alergia a pólenes y 300 pacientes con alergia a *Dermatophagoides pteronyssinus*. El análisis mostró que en 16 de los 20 estudios, la SLIT redujo en uno o más los síntomas desencadenados por alergia a pólenes o al ácaro del polvo de casa. En 19 de éstos estudios tenían reportado el uso de medicación durante el estudio, encontrando que en el 52%, tuvieron una reducción significativa en el uso de medicación sintomática después de SLIT, pero en el 48% no hubo diferencia significativa. Los resultados globales de este análisis muestran una eficacia menor a la encontrada en nuestro estudio, ya que la reducción significativa del uso de medicación sintomática se observó en el 94% de nuestros pacientes. En el estudio anterior, pocos pacientes experimentaron reacciones adversas a la aplicación de SLIT y éstas fueron locales, leves y breves; de manera similar los metanálisis de Penagos y cols (2006) y de Malling (2002) mostraron una reducida frecuencia de reacciones adversas, de manera similar, en nuestro estudio no observamos ninguna reacción adversa a la SLIT.

Wilson y cols. en el 2005 estudiaron en un metanálisis 22 publicaciones, 5 de las cuales fueron realizadas en niños, que incluyeron 979 pacientes, de los cuales 6 fueron con SLIT con *Dermatophagoides* . Ocho de ellos tuvieron una duración menor de 6 meses, 10 estudios duraron entre 6-12 meses (similar al nuestro) y solo 4 estudios duraron más de 12 meses. Todos fueron, al igual que en el caso nuestro, estudios doble ciego placebo controlado (DBPC). En todos

los estudios hubo una reducción estadísticamente significativa de la sintomatología y de los requerimientos de medicación sintomática, al igual que nuestro estudio. Nuestro estudio corresponde en cuanto a su duración, a la mayoría de los descritos por Wilson y cols. (2005). Tuvo una duración de 6 meses, durante los cuales los pacientes mostraron una reducción de la sintomatología mayor del 80%, sobre todo en los síntomas nasales, con mejoría desde el inicio de la SLIT.

Las pruebas para el diagnóstico de las enfermedades alérgicas incluyendo la rinitis alérgica están basadas en la demostración de IgE alérgica específica en la piel por medio de pruebas cutáneas o determinación de IgE específica en sangre. En nuestro estudio encontramos una reducción en la positividad de las pruebas cutáneas alergológicas comparando el inicio con el final del tratamiento con SLIT, mostrando una desensibilización de 50%.

De nuevo, lo relacionado a la dosis es un elemento central de análisis y discusión, en donde los autores nuevamente reconocen la importancia de la dosis total de alérgeno administrada pero son incapaces de llegar a alguna conclusión a la luz de los datos proporcionados en los diferentes estudios analizados (Canonica y cols 2003; Frew, 2008; En nuestro estudio utilizamos una dosis inicial 3 veces superior a la subcutánea y se aumentó progresivamente hasta concluir con 3 veces la dosis inicial. La dosis inicial las primeras 6 semanas fue de 0.15 mcg diarios aumentando cada 6 semanas la concentración a 0.25, 0.35 y 0.45 mcg respectivamente (tomando 0.30cc de una dilución P/V 1: 100 completado a 3 cc con solución diluyente.), con una dosis total de 50.4 mcg

De acuerdo a la literatura disponible, la dosis para la SLIT se ha descrito entre 3 y 375 veces a la usada en la inmunoterapia subcutánea (SCIT). Este rango es muy amplio y no hay evidencia de que una dosis funcione más que otra. Además, no hay evidencia clara de que la eficacia sea dosis –dependiente, pero se sabe que dosis altas provocan efectos adversos gastrointestinales, mientras que dosis demasiado pequeñas son insuficientes para mostrar mejoría. (Canonica 2003).

La definición de la dosis permanece como una de las principales controversias a resolver dentro del uso de la SLIT. A este respecto, nuestro trabajo se hizo con una dosis de 1 mcg / ml, preparada bajo estricto estándar de calidad certificada en el Depto. de Inmunología del Hospital Universitario de la UANL. Los resultados presentes nos permiten proponer ésta dosis, como efectiva para la SLIT en adultos con rinitis alérgica. Es importante resaltar que una dosis de esta naturaleza no eleva los gastos en el tratamiento del paciente lo que podría verse en esquemas que manejan una mayor concentración. Es importante aumentar la experiencia usando una dosis como la aquí propuesta y contribuir así al consenso para resolver definitivamente este importante controversia dentro de la SLIT.

Baena-Cagniani y cols. en 2008 hacen una revisión sobre el uso de Inmunoterapia en América Latina, precisando que la SLIT es aceptada como una alternativa a la administración tradicional subcutánea (SCIT), persistiendo el debate sobre si debe de ser mono o polialérgica y que la disponibilidad de alérgenos estandarizados no es uniforme en la práctica de todos los especialistas.

En nuestro estudio, aunque los pacientes fueron sensibles a múltiples alérgenos, tuvieron buena respuesta clínica con la inmunoterapia con un solo alérgeno (*Dermatophagoides spp*). Esto es un aspecto que merece mayor consideración y estudios posteriores, ya que pudiera utilizarse en ésta forma cuando un paciente relacione sus síntomas con un determinado alérgeno, aunque en las pruebas cutáneas tenga positividad a múltiples antígenos.

Como recapitulación final, podemos decir que en nuestro estudio encontramos que la SLIT es fácil de aplicar, se logra eficacia clínica significativa, facilita la adherencia al tratamiento y además existen pocas o nulas reacciones adversas, se reduce los requerimientos de medicación sintomática y se mejora integralmente la calidad de vida del paciente.

Nuestros hallazgos clínicos coinciden con la literatura y son una clara muestra de los estudios realizados en Latinoamérica para el estudio de SLIT. Por ello, la SLIT es una excelente alternativa para pacientes seleccionados, que no responden adecuadamente al tratamiento sintomático o no desean someterse a la aplicación parenteral con inmunoterapia subcutánea.

CAPÍTULO 7

CONCLUSIONES

1. La inmunoterapia sublingual (SLIT) con alérgeno específico produce mejoría clínica, estadísticamente significativa en todos los síntomas principales (Obstrucción nasal, prurito nasal, estornudos y rinorrea), de pacientes con rinitis alérgica moderada-severa persistente.
2. La SLIT provocó una reducción en el uso de medicación sintomática en pacientes adultos con rinitis alérgica moderada-severa persistente.
3. La dosis inicial para la SLIT fué de 0.15 mcg diarios por 6 semanas ; se propone esta dosis y su progresivo aumento cada 6 semanas de 0.25 mcg, 0.35 mcg y 0.45 mcg diarios; para una dosis total acumulada de 50.4 mcg en 6 meses.
4. No hubo reacciones adversas y hubo una adherencia al tratamiento de 100%,
5. La SLIT es una excelente alternativa para pacientes seleccionados, que no responden adecuadamente al tratamiento sintomático o no desean someterse a la aplicación parenteral con inmunoterapia subcutánea.

6. Los pacientes tuvieron buena respuesta con SLIT a un solo alérgeno (Der p 1), aunque fueran sensibles a múltiples alérgenos.
7. La SLIT es fácil de aplicar, se logra mayor adherencia al tratamiento, es segura y eficaz para controlar la sintomatología en los pacientes con rinitis alérgica moderada-severa persistente.

BIBLIOGRAFÍA

- Akdis,M., Blaser,K., Akdis,CA. (2005). T regulatory cells in allergy: Novel concepts in the pathogenesis, prevention, and treatment of allergic diseases. J Allergy Clin Immunology. 116:961-8
- Akdis M, Akdis CA. (2007). Mechanisms of allergen specific immunotherapy. 119:780-9
- Amin, K., Rinne J., Haahtela, T., Simola,M., Peterson ChGB.,RoomansGM., Malmberg,H., Venge,P., Sev  us,L. (2001) Inflammatory cell and epithelial characteristics of perennial allergic and nonallergic rhinitis with a symptom history of 1 to 3 years of duration. J Allergy Clin Immunol. 107: 249-57.
- Arana, MO., Galindo JA., López, Al., Paz, MD. (2005). Consenso Mexicano de Actualizaci  n en Rinitis Alérgica y su Impacto en el Asma, 2005. ARIA. Revista Alergia México. 52(1):51-64.
- Arlan LG., Platts-Mills,TAE. (2001). The biology of dust mites and the remediation of mite allergens in allergic diseases. J Allergy Clin Immunol. 107:S 406-13.
- Bacharier, LB., Geha, RS. (2000). Molecular mechanisms of IgE regulation. J Allergy and Clin Immunol. 105: S 547-58.
- BaenaCagnani,CE.,Passalacqua,G.,Baena-Cagnani RC., Croce,VH., Canonica, WG. (2005). Sublingual Immunotherapy in Pediatrics patients: Beyond Clinical Efficacy. Curr Opin. Allergy Clin. Immunol. 5(2): 173-177.
- Baena-Cagniani, CE., LockeyRF., Passalacqua G, Canonica W. (2008). Inmunoterapia en América Latina. Alergia México. 55:33-37
- Bagnasco,M.,Mariani,G.,Passalacqua,G.,Motta,C.,Bartolomei,M.,Falagiani,P.,Mi strello,G.,Canonica,GW. (1997). Absorption and distribution kinetics of the major *Parietaria judaica* allergen (Part1) administered by noninjectable routes in healthy human beings. J Allergy Clin Immunol. 100: 122-9.
- Baraniuk J, N.(1997). Pathogenesis of allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol. 99: S763-72.

- Bastida,SDL., López,VB., Castrejón,VMI., Galicia,TJ.,Cano,AS.,Miranda,FAJ., (2004). Asma alérgica y concentraciones de Interleucinas 2,4,5,6,12 e IFN γ . Revista Alergia México. 51(3): 107-15.
- Batista,PG., Vita,D., Caminiti,L.,Arrigo,T., Lombardo,F., Incorvaia, C.,Barberio,G. (2005) Children's compliance with allergen immunotherapy according to administration routes. J Allergy Clin Immunol. 116(6):1380-81.
- Becker, WM., VogelLV., Vieths,S. (2006).Standardization of Allergen Extract for Immunotherapy: Where do we stand?. Current Opin Allergy Clin Immunol. 6(6): 470-475.
- Blue Cross Blue Shield Association. Technology Evaluation Center. (2003). Sublingual immunotherapy for adults18(4): 1-45.
- Bochner, BS., Busse,WW.,(2004). Advances in mechanisms of allergy. J Allergy Clin Immunol. 113: 868-75.
- Bohle B, Kinaciyan T, Gerstmayr M, Radacovics A, Jahn.Schmid B, Ebner Ch. (2007). Sublingual Immunotherapy induces IL-10 producing, T regulatory cells, allergen specific T cell, tolerance and immune deviation. J Allergy Clin Immunol. 120: 707-13.
- Borish,L., (2003)¹ Allergic Rhinitis: Systemic inflammation and implications for management. J Allergy and Clin Immunol. 112:1021-31.
- Borish,LC., Steinke, JW..(2003)². Cytokines and chemokines. J Allergy Clin Immunol.111: S 460-75.
- Borish, LC. (2008). Allergic Rhinitis and sinusitis. Cecil Medicine.23 rd edition. Section XXI. Chapt. 272: 1934-1941.
- Bossuyt,X., Marien,G,Meyts,I.,Proesmans,M., Boeck,K. Letter to the editor.(2005). Determination of IgG subclasses: A need for standardization. J Allergy and Clin Immunol. 115:872-875.
- Bousquet,J.Lockey, RF.,Malling,HJ.editors.(1998). WHO position paper, Allergen Immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic diseases. Allergy;53 (Suppl 44): 1-42.
- Bousquet,J.and the ARIA Workshop group..(2001). Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. J. Allergy Clin Immunol. 108 part 2: S147-334.
- Bousquet J and the ARIA Workshop group (2008). Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma.. Allergy. 63: Suppl 86: 8-160.

- Bousquet,J., Neukierch,F., Bousquet,Ph., Gehanop,P.,Klossek, JM.,Le Gal,MM.,Allaf, B. (2006). Severity and impairment of allergic rhinitis in patients consulting in primary care.J Allergy and Clin Immunol. 117:158-162.
- Braunstahl,GJ. (2005). The unified immune system: Respiratory tract-nasobronchial interaction mechanisms in allergic airway disease. J Allergy Clin Immunol. 115: 142-8.
- Burks,AW,. Laubach,S,. Jones,SM. (2008). Oral tolerance, food allergy and immunotherapy. Implications for future treatment. J. of Allergy Clin Immunol.. Article in press.
- Busse,WW,. Lemanske, RF.. (2001). Asthma. The New Engl.J.Med. 344(5):350-363
- Canonica,GW, Passalacqua,G.. (2003). Noninjection routes for immunotherapy. J Allergy Clin Immunol. 111: 437-48.
- Canonica GW, Passalacqua G. (2008). Is sublingual Immunotherapy the final answer? WAO Journal. 70-72
- Cassale,TB.(2004). Status of Immunotherapy: Current and future. J Allergy Clin Immunol.113: 1036-1039.
- Cox,LS.,Larenas,LD.,Nolte,H.,Weldon,D.,Finegold,I., Nelson,HS. (2006). Sublingual immunotherapy: A comprehensive review. J Allergy and Clin Immunol. 117: 1021-35.
- Cox,L Li JT,. Nelson,H, Lockey,R. (2007). Allergen Immunotherapy: A practice parameter. Second update. J of Allergy Clin Immunol.120: S 25-85.
- Creticos,PS..(2001). The consideration of immunotherapy in the treatment of allergic asthma. Ann of Allergy, Asthma and Immunol. 87(1)Suppl: 13-27 .
- Curtis, H.H.(1900). The immunizing cure of hay fever. Med News. 77: 16-8.
- Christadouloupoulos, P,. Cameron,L,. Durham,S,. Hamid, Q. (2000). Molecular pathology of allergic disease. J of Allergy Clin Immunol:105:211-23
- Dahl,R., Kapp, A., Colombo,G., Monchy, JGR., Rak,S., Emminger, W., Fernández, RM., Ribel,M., Durham,SR. (2006). Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with grass allergen tablets for seasonal allergic rhinoconjunctivitis. 118: 434-440.

- Dalal, A. A., Stanford, R., Henry, H. and Borah, B. (2008). Economic burden of rhinitis in managed care: a retrospective claims data analysis. Ann Allergy Asthma Immunol. 101: 23-29
- Druce H, M. (1998) Allergic and non allergic rhinitis. Middleton Allergy principles and practice. Mosby. St. Louis Missouri. 5th Edition. Chapt. 70: 1005-1016
- Durham, S. R., Till, S. J. (1998). Immunologic changes associated with allergen immunotherapy. J Allergy and Clin Immunol. 102: 157-64.
- Durham, S. R., Yang, W. H., Pedersen, M. R., Pharm, M. Sc., Johansen, N., Eng, M. Sc-Chem., Rak, S. (2006). Sublingual immunotherapy with once-daily grass allergen tablets: a randomized controlled trial in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. 117: 802-9.
- Durham S. R. (2007). Tradition and innovation: Finding the right balance. J of Allergy Clin Immunol. 119: 792-795.
- Dykewicz, M. (2003). Rhinitis and sinusitis. J Allergy Clin Immunol. 111: S 520-9.
- Frew, A. J., and Smith, H. E. (2001) Sublingual immunotherapy. J. of Allergy and Clin Immunol. 107: 441-44..
- Frew, A. J. (2003). Immunotherapy of allergic diseases. J Allergy Clin Immunol. 111: S712-9
- Frew A J (2007). How does sublingual immunotherapy work?. J of Allergy Clin Immunol. 120: 533-535.
- Frew A J (2008) Sublingual Immunotherapy. New Engl. J of Med. 358: 2259-64.
- Furin, M. J., Norman, P. S., Creticos, P. S., Proud, D., Kagey Sobotka, A., Lichtenstein, L. M., Naclerio, R. M. 1991. Immunotherapy decreases antigen-induced eosinophil cell migration into the nasal cavity. J. Allergy Clin Immunol. 88(1): 27-32.
- Gelfand, E. W. (2004). Inflammatory mediators in allergic rhinitis. J Allergy and Clin Immunol. 114: S 135-38
- Hales, B. J., Martin, A. C., Pearce, L. J., Laing, I. A., Hayden, C. M., Golgblatt, J., Le Souef, P. N., and Thomas, W. R. (2006). IgE and IgG anti-house dust mite specificities in allergic disease. J Allergy Clin Immunol. 118: 361-7.
- Holt, P. G., Sly, P. D., and Smith, W. (1998.) Sublingual immunotherapy for allergic respiratory disease. Lancet. 351: 613-615.

- Howarth, PH., Persson, CG., Meltzer, EO., Jacobson, MR., Durham, SR. and Silkoff, PhE. et al. (2005). Objective monitoring of nasal airway inflammation in rhinitis. J Allergy Clin Immunol. 115: S414-441.
- Jalowsky, AA. 1991. A procedural Guide for Diagnostic nasal cytology. Manual symbiotic Corporation. San Diego. USA.
- Johannsson, SGO, Bieber, T., Dahl, R., Friedmann, PS., Lanier, BQ., Lockey, RF., Motala, C., Platts-Mills, TA., Ring, J., Thien, F., Van Cauwenberge, P, and Williams, HC. (2004). Revised nomenclature for allergy for global use: Report of nomenclature Review Comité of the World Allergy Organization, Octubre 2003. J Allergy Clin Immunol. 113: 832-6.
- Jung, CM., Prinz, JC., Rieber, EP., and Ring, J. (1995). A reduction in allergen-induced Fc ϵ R2/CD23 expression on peripheral B cells correlates with successful hyposensitization in grass pollinosis. J. of Allergy Clin Immunol. 95:77-87.
- Juniper E, F. 1997. Measuring health-related quality of life in rhinitis. J Allergy Clin Immunol.. 99: S742-9.
- Jutel et al., Pichler, WJ., Skrbie, D., Dahinden, C., and Muller, UR. (1995.) Bee venom immunotherapy results in decrease of IL4 and IL5 and increase of IFN γ secretion in specific allergen-stimulated T cell cultures. J Immunol. 154: 4181-4194.
- Kay, AB. (2001). Allergic diseases and their treatment. N Engl J Med.: 344(2): 109-113.
- Kim, DS., and Drake-Lee, AB. (2003). Allergen Immunotherapy in ENT: historical perspective. The J. of Laryngology and Otology. 117: 940-945.
- Law, AW., Pharm, D., Reed, SD., Sundry, JS., and Schulman, KA. (2003). Direct costs of allergic rhinitis in the United States: Estimates from the 1996 Medical Expenditure Panel Survey. J Allergy Clin Immunol. 111: 296-300.
- Leynaert B., Neukirch, F., Demoly, P., and Bousquet, J. (2000). Epidemiologic evidence for asthma and rhinitis comorbidity. J Allergy Clin Immunol. 106: S 201-5.
- Lockey, RF. (2001). "ARIA": Global guidelines and new forms of allergen immunotherapy. Editorials. J. Allergy Clin Immunol. 108:497-499.
- Lombardini, C., Gani, F., Landi, M., Falagiani, P., Bruno, M., Canonica, GW., Passalacqua, G., and Orsola, S., (2004). Quantitative assessment of the adherence to sublingual immunotherapy. J Allergy Clin Immunol. 113(6):1219-20.

- Malet,A., Valero, A.,Lluch-Pérez, M., Pedemonte, C., Torre, F de la. (2000). Dermatophagoides pteromyssinus extract in mass units: assessment of efficacy, safety and degree of compliance. *Alergol Immunol Clin*. 15:145-150.
- Malling,HJ., Nogueira, JB., Alvarez-Cuesta, E., Bjorkstein, B., Bousquet, J., Caillot, D., Canonica, GW., Passalacqua, G., Saxonis-Papageorgiou, P., and Valovirtaq, E.(1998). Local Immunotherapy. Position paper. *Allergy*. 53: 933-944.
- Malling,HJ. (2002). Is Sublingual Immunotherapy Clinically effective?. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2(6): 523-532.
- Malone,DC., Lawson,KA., Smith,DH., Arrighi, HM., and Batista, C. (1997). A cost of illness study of allergic rhinitis in United States. *J Allergy Clin Immunol*. 99 (1) Part 1: 22-27.
- Marogna,M., Spadolini, E., Massolo, A., Canonica, GW., and Passalacqua, G. (2005). Clinical, functional, and immunologic effects of sublingual immunotherapy in birch pollinosis: A 3-year randomized controlled study. *J Allergy Clin Immunol*. 115: 1184-8.
- Marogna,M., Tomassetti,D.,Bernasconi,A., Colombo,F.,Massolo,A.,Di Rienzo Businco A., Canonica, GW., Passalacqua,G., and Tripodi, S. (2008). Preventive effects of sublingual Immunotherapy in Childhood: an open randomized controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 101: 206-211
- Martínez,AB., Ayala, MS., Molina, QC., Colmenero, RM., and Sanz, FR., (2005). Inmunoterapia sublingual en la rinitis alérgica estacional. Revisión de 30 pacientes. *Acta Otorrinolaringol*. 56: 112-115.
- Mc Hugh, SM., Deighton, J., Stewart, AG., Lachmann, PJ., and Ewan, PW. (1995). Bee venom immunotherapy induces a shift in cytokine responses from a Th2 to a Th1 dominant pattern: comparison of rush and conventional *Clin Exp Allergy*. 25: 828-838
- Meltzer,EO.(2001). Quality of life in adults and children with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 108: S 45-53.
- Mestecky, J., Husby,S., Moldoveanu, Z., Bryson, F., Vanden Wall Bake, W.A.WL., and Elson, Ch.O. (1996.). Induction of tolerance in humans.Tolerance oral. *Annals of the New York Academy of Sciences*. New York. EEUU. Editors: Weiner, H.L. and Mayer, LI.F.778: 194-201.

- Moingeon,P., Batard, T., Fadel, R., Frati, F., Sieber, J., and Van Overtvelt, L. (2006). Immune mechanisms of allergen-specific sublingual immunotherapy. Allergy. 61: 151-165.
- Nelson, HS. (2007)¹. Advances in upper airway diseases and allergen immunotherapy. J of Allergy and Clin Immunol. 119: 872-80
- Nelson. (2007)² Allergen Immunotherapy: Where is it now?. J Allergy Clin Immunol. 119: 769-77
- Norman,PhS. Immunotherapy:1999-2004. (2004) J Allergy Clin Immunol. 113:1013-1023.
- Novak,N., and Bieber, T. (2003). Allergic and no allergic forms of atopic diseases.J Allergy and Clin Immunol. 112:252-62.
- Novembre,E., Galli, E., Landi, F., Caffarelli, C., Pifferi, M., De Marco, E., Burastero, SE., Calori, G., Benetti, L., Bonazza, P., Puccinelli, P., Parmiani, S., Bernardini, R., and Vierucci, A. (2004). Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with rhinoconjunctivitis. J Allergy Clin Immunol. 114: 851-7
- Pajno GB, Caminiti L, Vita D, Barberio G, Salzano G, Lombardo F, Canonica G W, Passalacqua G. (2007)¹.Sublingual immunotherapy in mite-sensitized children with atopic dermatitis: a randomized double blind, placebo controlled study. J of Allergy Clin Immunol. 120: 164-170.
- Pajno GB. (2007)². Sublingual Immunotherapy: The optimism and issues. J of Allergy Clin Immunol. 119: 796-801.
- Passalacqua, G., Baena Cagnani, CE, Berardi, M., and Canonica, GW. (2003). Oral and sublingual Immunotherapy in Pediatrics patients. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 3(2):139-146.
- Passalacqua,G., and Canonica GW. (2004). Sublingual or injection immunotherapy: the final answer. Allergy. 59: 37-38.
- Passalacqua,G., Guerra, L., Fumagalli, F., Compalati, E., and Canonica, GW. (2005). An update on sublingual immunotherapy. J Allergy Clin Immunol. 117(5): 181-185.
- Passalacqua,G., Musarra, A., Pecora, S., Amoroso, S., Antonicelli, L., Cadario, G., Gioacchino, MD., Lombardi, C., Ridolo, E., Sacerdoti, G., Schiavino, D., and Senna, G. (2006). Quantitative assessment of the compliance with a once-daily sublingual immunotherapy regimen in real life (EASY Project:Evaluation of A novel SLIT formulation during a year. J Allergy Clin Immunol. 117(4):946-48.

- Passalacqua,G., Lombardi, C., Ariano, R., Pasquali, M., Bajardini, J., Giardini, A., Maiani, G., Bruno, M., Falagiani, P., and Canonica GW. (2006). A 3 year randomized controlled study with sublingual immunotherapy in mite-induced respiratory allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 117(2): S 161.
- Pawankar R, Baena C CE, Bousquet J, Canonica GW, Cruz AA, Kaliner MA, Lanier BQ. (2008). State of World Allergy Report 2008: Allergy and Chronic Respiratory diseases. WAO Journal. S4-17.
- Penagos,M., Compalati,E., Tarantini,F., Baena-Cagnani,R., Huerta, J., Passalacqua,G and Canonica,GW. (2006). Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: A metanalysis of randomized, placebo controlled, double blind trials. *Ann of Allergy Asthma and Immunol.* 97:141-148.
- Pillatts-Mills,TAE., and Chapman,MD.(1987.) Dust mites: Immunology, allergic disease, and environmental control. *J Allergy Clin Immunol.* 80 (6): 755-775.
- Poole,JA., Matangkasombut, P., Rosenwasser, LJ.(2005). Targeting the IgE molecule in allergic and asthmatic diseases: Review of the IgE molecule and clinical efficacy.. *J Allergy Clin Immunol.* 115:S375-385..
- Prussin,C., and Metcalfe, DD.(2006). 5. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol.* 117: S 450-6
- Romagnani,S. (2004). Immunologic influences on allergy and the T_H1/ T_H2 balance.(2004). *J Allergy Clin Immunol.* 113: 395-400..
- Schmidt-Weber,CB., Blazer, K. (2005). New Insights into the Mechanisms of Allergen-specific Immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 5(6): 525-530
- Skoner,DP.(2000). Complications of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.*105:S 605-9.
- Skoner,DP. (2001). Allergic rhinitis: Defnition, epidemiology, pathophysiology, detection and diagnosis.*J Allergy Clin Immunology.* 108: S2-8.
- Smith,H., White, P., Annila, I., Poole, J., Andre, C., and Frew, A. .(2004) Randomized controlled trial of high-dose sublingual immunotherapy to treat seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 114: 831-7.
- Steinke JW, Borish L, (2006). Cytokines and chemokines. 117: S441-5
- Stuck,BA.,Czajkowski, J., Hagner, AE., Klimek, L., Verse, T., and Hormann, K. (2004). Changes in daytime sleepiness, quality of life, and objective sleep

- patterns in seasonal allergic rhinitis: A controlled clinical trial. J Allergy Clin Immunol.113:663-8
- Till,SJ., Francis, JN., Nouri-Aria, K., and Durham, SR. (2004). Mechanisms of Immunotherapy. J Allergy Clin Immunol. 113: 1025-1034
- Togias,A. (2000). Systemic immunologic and inflammatory aspects of allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol. 106: S 247-50..
- Togias,A.(2003). Rhinitis and asthma: Evidence for respiratory system integration. J. Allergy Clin Immunol. 111: 1171-83.
- Togias A. (2004).Systemic effects of local allergic disease. J Allergy and Clin Immunol. 113: S 8-14
- Valovirta,E., (2002). Tratamiento alergológico preventivo mediante inmunoterapia subcutánea específica de alérgeno. Allergol Immunol. Clin. 17: 241-244.
- Veling,MC., and Treviño RJ. (2001). The treatment of Allergic Rhinitis with immunotherapy: A review of 1000 cases. Ear, Nose and Throat Journal. 80(8): 542- 543.
- Wachholz,PA., Soni, NK., Till, SJ., and Durham, SR. (2003). Inhibition of allergen-IgE binding to B cells by IgG antibodies after grass pollen immunotherapy.J Allergy and Clin Immunol.112:915-22.
- Wallace,DV., Dykewicz, MS. (2008). The diagnosis and management of rhinitis and updates practice parameter. J of Allergy Clin Immunol. 122: S 1-84.
- Weiner,HL., Trentham, DE., Nussenblatt, RB., and Hafler, DA. (1996). Oral administration of antigens. Therapeutic Immunology Chap. 34. Edit. Blackwell Science Ltd: 428-440.
- Weiner, H.L. (1997). Oral tolerance: immune mechanisms and treatment of autoimmune diseases. Immunology Today. 18 (7): 335 – 43.
- Weller, P.F. 1997. Human eosinophils. L Allergy Clin Immunol. 100(3): 283-287.
- Wilson, DR., Torres Lima, M., and Durham, SR. (2005). Sublingual Immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and metanalysis. Allergy. 60: 4-12.

APÉNDICES

A. CARTA DE CONSENTIMIENTO

B. HOJA DE PRUEBAS CUTÁNEAS.

C. INTERPRETACIÓN DE LAS PRUEBAS CUTÁNEAS

D. CITOLOGÍA NASAL.

E. DIARIO DE SÍNTOMAS E INTERPRETACIÓN.

F. FORMATO DE PROGRAMACIÓN DE ESTUDIOS,

G. FORMATO DE RESULTADOS DE ESTUDIOS.

H. FORMATO DE HOJA DE EVOLUCIÓN PARA CADA VISITA.

APÉNDICE A

CARTA DE CONSENTIMIENTO

Por medio de esta carta hago constar que se me invitó a formar parte del proyecto de investigación "Desensibilización de aeroalergenos mediante inmunoterapia oral en pacientes con rinitis alérgica". Se me ha explicado y he comprendido que el objetivo de la investigación que es conocer el comportamiento de las sustancias y células mediadoras de esta enfermedad en relación al tratamiento con la inmunoterapia por vía oral. Como participante de este proyecto y en calidad de paciente con rinitis alérgica, yo recibiré tratamiento a base de sustancias desensibilizantes por vía oral (inmunoterapia) y/o tratamiento sintomático medicamentoso. Este tratamiento lo recibiré por espacio de 6 meses a la dosis indicada como necesaria y que es semejante a la usada en la rinitis alérgica. Seré evaluado en la consulta de Neumología cada 6 semanas en visitas periódicas y podré asistir a consulta sobre mi enfermedad alérgica en cualquier día que sea necesario. Durante estas visitas seré revisado por uno de los profesores Dra. Lucía Leal de Hernández y/o Dr. José Eleuterio González Morales quienes forman parte de la investigación. Después de hecho mi diagnóstico, entiendo que se me tomará una muestra de sangre y se coleccionará una muestra de lavado nasal, al inicio, a las 6 semanas y al final de los 6 meses de iniciado el estudio. Hago constar que se me ha explicado y he entendido en que consiste cada uno de estos procedimientos y que las molestias ocasionadas son las usuales asociadas a una punción venosa para tomar sangre y al lavado nasal. Se me ha informado que los efectos adversos potenciales de los medicamentos incluyen en muy raras ocasiones reacciones generales semejantes a las observadas en las enfermedades alérgicas conocidas. Estos efectos se presentan en un número muy pequeño de pacientes. Se me explicó asimismo que el beneficio principal de este estudio es el conocimiento de los elementos del organismo humano que provocan la enfermedad alérgica y que este conocimiento mejorará el entendimiento que tienen los médicos sobre dichas enfermedades y les ayudará a diseñar mejores y más efectivos tratamientos en el futuro. Estoy consciente que los riesgos que entraña el uso de las sustancias desensibilizantes o los medicamentos para controlar los síntomas y no difiere en lo absoluto al riesgo que tienen todos los demás pacientes con rinitis alérgica tratados fuera de este estudio.

Entiendo que estoy en mi derecho de solicitar cualquier aclaración y obtener información sobre la investigación en cualquier momento del desarrollo de la misma. Además entiendo que estoy en libertad de retirarme en el momento que desee y si tomara esta decisión, esto no me afectará en futuros tratamientos que requiera en el Hospital Universitario. El tratamiento no implicará costo para mí.

Entiendo que la información obtenida de la investigación será manejada en forma confidencial y que en ningún momento se violará mi privacidad.

NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL PACIENTE

NOMBRE Y DIRECCIÓN DE UN TESTIGO

NOMBRE Y DIRECCIÓN, INVESTIGADOR

NOMBRE Y DIRECCIÓN DE TESTIGO

APÉNDICE B

HOJA DE PRUEBAS CUTÁNEAS

Nombre del Paciente: _____

No. de Paciente: _____ Edad: _____ Fecha: _____

Observaciones: _____

Testigo Positivo:			Testigo Negativo:		
POLENES					
1.Ambrosia		6.Artemisa		12.Xantium	
2.Capriola		7.Holcus		13.Lolium	
3.Amaranthus		8.Salsola		14.Heliantus	
4.Sabina		9.Fraxinus		15.Populus	
5.Mezquite		10.Nogal		11.Encino	
INHALANTES					
.17Polvo de casa		19.Dermatophagoides		21.Tabaco	
18.Periplaneta americana		20.Blatella germanica			
HONGOS ATMOSFERICOS					
22.Alternaria		26.Aspergillus			
23.Hormodendrum		27.Penicillum			
24.Rhizopus		28.Helminthosporium			
25Mucor		29.Streptomyces			
INHALANTES DE VERTEBRADOS					
30.Epitelio de Gato		31.Epitelio de Perro		32.Plumas de Pollo	

APÉNDICE C

INTERPRETACIÓN DE PRUEBAS CUTÁNEAS

<u>GRADO</u>	<u>ERITEMA</u>	<u>RONCHA</u>
0	menos de 5 mm	menos de 5 mm
+ -	5-10 mm	5-10 mm
1+	11 a 20 mm	5 a 10 mm
2+	21 a 30 mm	5 a 10 mm
3+	31 a 40 mm	5 a 10 mm o con pseudópodos o mayor de 40 mm
4+	mayor de 15 mm	con muchos pseudópodos

De acuerdo a Norman PS: In Middleton E Jr, Ellis EF, Reed CE, editors:
Allergy, principles and practice, ed 2 St. Louis, 1983, CV Mosby.

APÉNDICE D

CITOLOGÍA NASAL Y SU INTERPRETACIÓN

NOMBRE

EDAD

FECHA

SEXO

	ANÁLISIS CUANTITATIVO	GRADO
EOSINÓFILOS		
BASÓFILOS		
PMN Y BACTERIAS		
CELULAS EPITELIALES		
CELULAS CALICIFORMES		
OBSERVACIONES		

Análisis cuantitativo.

Grado	Eosinófilos Neutrófilos	Células metacromáticas (basófilos/ células cebadas)
0	0-1.0	0-0.3
1+	1.1-5.0	0.4-1.0
2+	6.0-15.0	1.1-3.0
3+	16.0-20.0	3.1-6.0
4+	+ de 20.0	+ de

Análisis cualitativo

Grado	Eosinófilos, neutrófilos Células metacromáticas(basófilos/células cebadas).
0	No se ven células.
1+	se ven pocas células.
2+	se ven moderado número de células.
3+	se ven muchas células.
4+	se ven gran número de células.

Además se reportará si se observan : bacterias (Intra o extracelulares).
ciliocitoforia (Células epiteliales con
acúmulos de material cromatínico)
células epiteliales.
linfocitos, células caliciformes.

Jalowskyi Alfredo A. Examination of nasal or conjunctival epithelium specimens. Manual of Allergy and Clin Immunol. Lawlor.1995:508-510.

APÉNDICE E

DIARIO DE SINTOMAS Y SU INTERPRETACIÓN

grado de síntomas	Nariz	Faringe	Ojos
0= ninguno	Sin síntomas	Sin síntomas	Sin síntomas
1= leve	Síntomas ocasionales, menos de 3 h. al día, no más de 5 estornudos por día, sangrado 2 al mes, sin pérdida del olfato.	Síntomas ocasionales, Menos de 3 h al día	Síntomas ocasionales Menos de 3 h al día
2= moderado	Síntomas más de 3hx día, O la mitad del día, 5 a 15 estornudos x día, Pérdida del olfato a veces Sangrado 3 al mes.	Síntomas más de 3 h x día, o la mitad del día.	Síntomas más de 3 h al día o la mitad del día.
3 = severo	Síntomas diarios, todo el día o más de 12 horas al día. Más de 15 estornudos al día. Pérdida del olfato la mayor parte del tiempo y sangrado más de 4 al mes.	Síntomas diarios, todo el día o más de 12 horas al día.	Síntomas diarios, todo el día o más de 12 horas al día.

Semana del _____ al _____

Fecha	1	2	3	4	5	6	7
NARIZ							
Estornudos							
Obstrucción							
Comezón							
Escurrecimiento nasal							
Sangrado							
Disminución olfato							
FARINGE							
Ardor							
Comezón							
Dolor							
Descarga de moco							
OJOS							
Ardor							
Comezón							
Enrojecimiento							
Lagrimeo							

0 = Ausente

1 = leve

2 = moderado

3 = severo

Otros síntomas: _____

Uso de medicamentos: _____

Semana del _____ al _____

Fecha	1	2	3	4	5	6	7
NARIZ							
Estornudos							
Obstrucción							
Comezón							
Escurrecimiento nasal							
Sangrado							
Disminución olfato							
FARINGE							
Ardor							
Comezón							
Dolor							
Descarga de moco							
OJOS							
Ardor							
Comezón							
Enrojecimiento							
Lagrimeo							

0 = Ausente

1 = leve

2 = moderado

3 = severo

Otros síntomas: _____

Semana del _____ al _____

Fecha	1	2	3	4	5	6	7
NARIZ							
Estornudos							
Obstrucción							
Comezón							
Escurrecimiento nasal							
Sangrado							
Disminución olfato							
FARINGE							
Ardor							
Comezón							
Dolor							
Descarga de moco							
OJOS							
Ardor							
Comezón							
Enrojecimiento							
Lagrimeo							

0 = Ausente

1 = leve

2 = moderado

3 = severo

Otros síntomas: _____

APÉNDICE F

FORMATO DE PROGRAMACIÓN DE ESTUDIOS, EVALUACIONES Y TRATAMIENTO

	Lavado	Fase 0	Fase 1	Fase 2	Fase 3	Fase 4
SANGRE	X	X	X			X
Ig E.total.	X	X	X			X
Eosinófilos	X	X	X			X
CITOLOGIA NASAL	X	X	X			X
Eosinófilos						
PRUEBAS CUTANEAS	X					X
CARTA DE CONSENT.		X				
DURACION	4SEM	6 SEM	6 SEM	6 SEM	6 SEM	FINAL
SECUENCIA	EVAL.	SEM 0	SEM 6	SEM 12	SEM 18	SEM 24
DIARIO SINTOMAS	X	X	X	X	X	X
EXAMEN CLINICO	Historia Clínica	X	X	X	X	X
Tratamiento		1er Fco.	2º Fco.	3er Fco.	4º Fco	
DOSIS		0.30	0.50	0.70	0.90	

APÉNDICE G

FORMATO DE RESULTADOS DE ESTUDIOS DE LABORATORIO

	Lavado	Fase 0	Fase 1	Fase 2	Fase 3	Fase 4
FECHA						
SANGRE						
Ig E.total.						
Eosinófilos						
CITOLOGIA NASAL						
Eosinófilos						
PRUEBAS CUTANEAS						

APÉNDICE H

HOJA DE EVOLUCIÓN PARA CADA VISITA

PACIENTE N° _____ NOMBRE _____
 SEXO _____ EDAD _____ FASE _____ FECHA _____ SEMANA N° _____
 CONSENTIMIENTO _____

SINTOMATOLOGÍA:

Fecha	LEVE	MODERADO	SEVERO	AUSENTE
NARIZ				
Estornudos				
Obstrucción				
Comezón				
Escurrecimiento nasal				
Sangrado				
Disminución olfato				
Otros				
FARINGE				
Ardor				
Comezón				
Dolor				
Descarga de moco				
Otros				
OJOS				
Ardor				
Comezón				
Enrojecimiento				
Lagrimoso				
Otros				

Otros Síntomas: _____

Síntomas adversos al tratamiento _____

EXPLORACIÓN FÍSICA:

NARIZ: Mucosa: Pálida _____ Hiperémica _____ Normal _____.
 Cornetes: Normal _____ Hipertrofia _____ Izquierda _____ Derecha _____.
 Grado de obstrucción : Derecha _____% Izquierda _____%.

Secreción: Escasa _____ Abundante _____ Hialina _____
Mucosa _____
Mucopurulenta _____ Sanguinolenta _____.
Olfato: Normal _____ Hiposmia _____ Anosmia _____.
Otros _____

BOCA: Paladar: Normal _____ Ojival. _____
Tipo de respiración: Oral _____ Nasal _____.
Lengua: Geográfica _____ Normal. _____.
Dientes: Maloclusión _____ Protrusión incisivos centrales _____

Otros. _____

FARINGE Normal _____ Hiperémica _____ Granulosa _____
Descarga retrorinal _____
Amígdalas: Normal _____ Hipertrofia I II III IV.
Gusto: Normal _____ Alteraciones _____

OIDOS Conductos _____
Secreción _____

Tímpanos _____
Audición: Normal _____ Hipoacusia _____.

TÓRAX _____

ABDOMEN _____

OTROS

Uso de medicamentos. _____

Procedimientos requeridos según la fase: _____

Tratamiento: Dosis: _____ Fco. N° _____ Vía sublingual. Modo de empleo:

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

M.C.P. Lucía Leal Villarreal

Candidato para el Grado de Doctor en Medicina

Tesis: HIPOSENSIBILIZACIÓN EN CONTRA DE *DERMATOPHAGOIDES PTERONYSSINUS* MEDIANTE INMUNOTERAPIA SUBLINGUAL EN PACIENTES CON RINITIS ALÉRGICA.

Campo de Estudio: Ciencias de la Salud.

Biografía

Datos personales: Nacida en Monterrey Nuevo León México el 17 de Febrero de 1950

Educación. Egresado de la Universidad Autónoma de Nuevo León México.
Médico Cirujano y Partero: Junio 1973.
Especialidad en Alergia e Inmunología Clínica. 1978. Hospital Universitario “Dr. José E. González” de la UANL.

Experiencia Profesional: Profesor Titular “A” de tiempo completo de la Universidad Autónoma de Nuevo León desde 1977..

Cédula Profesional: 317995.

Cédula de Especialidad: 3873878.

Membresías:

- a. Colegio de Alergia e Inmunología Clínica de Nuevo León A.C desde 1978.
- b. Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia desde 1978.
- c. Sociedad Latinoamericana de Alergia e Inmunología Clínica.
- d. Miembro de la WAO (Word Allergy Organization)

Artículos publicados: 11 artículos.

Otras distinciones:

1980: Secretario Académico de Estudios de Posgrado siendo Director de la Facultad el Dr. Fernando Ovalle Berumen.

- 1980-1983: Secretario Académico de Estudios de Pregrado siendo Director de la Facultad el Dr José Mario Gutiérrez Zambrano.
- 1983-1986: Secretario Académico de Estudios de Pregrado en el segundo periodo como Director el Dr. José Mario Gutiérrez Zambrano
- 1984-1987 Jefe del Servicio de Alergia del Depto de Medicina Interna del Hospital Universitario de la Facultad de Medicina de la UANL.
- 1978-2008 Jurado de Exámenes Profesionales de la Carrera de Médico Cirujano y Partero de la Facultad de Medicina de la UANL.
- 1977-2008 Jurado para Exámenes de Especialidad de Alergia y Exámenes de oposición para Maestros en la Facultad de Medicina UANL. .
- 1998-2000 Nombramiento de Tesorera del Colegio de Alergia e Inmunología Clínica de Nuevo León A.C. Período 1999-2000.
- 2001-2002 Presidenta del Colegio de Alergia e Inmunología Clínica de Nuevo León A.C.
- 2001-2002 Subtesorera del Colegio Mexicano de Alergia Asma Inmunología Clínica A.C.
- 2001-2008 Coordinadora de la asignatura Medicina Interna III (Infectología. Neurología, Dermatología y Alergia), del 6° año de la carrera de Médico Cirujano y partero de la Facultad de Medicina de la UANL. hasta la actualidad. 2009
- 2002-2008 Miembro de la Comisión de Presupuesto de la Junta Directiva de la Facultad de Medicina UANL, hasta 2008.
- 2002-2006 Asesora de Grupos de Trabajo e Investigación Estudiantil (GESTIMED) de la Facultad de Medicina UANL, hasta la actualidad.
- 1995-2008 Coordinadora del Curso de Pregrado de Medicina Interna III. Facultad de Medicina UANL.
- 2001-2008 Coordinadora del Programa de Evaluación al Desempeño Magisterial de la Facultad de Medicina UANL.

CERTIFICACIONES:

Certificación por el Consejo Nacional de Inmunología Clínica y Alergia desde 1978-2008
 Última Certificación Junio 2007- 2012.

